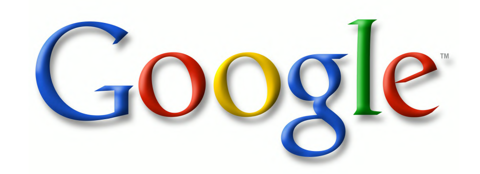
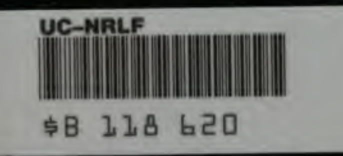
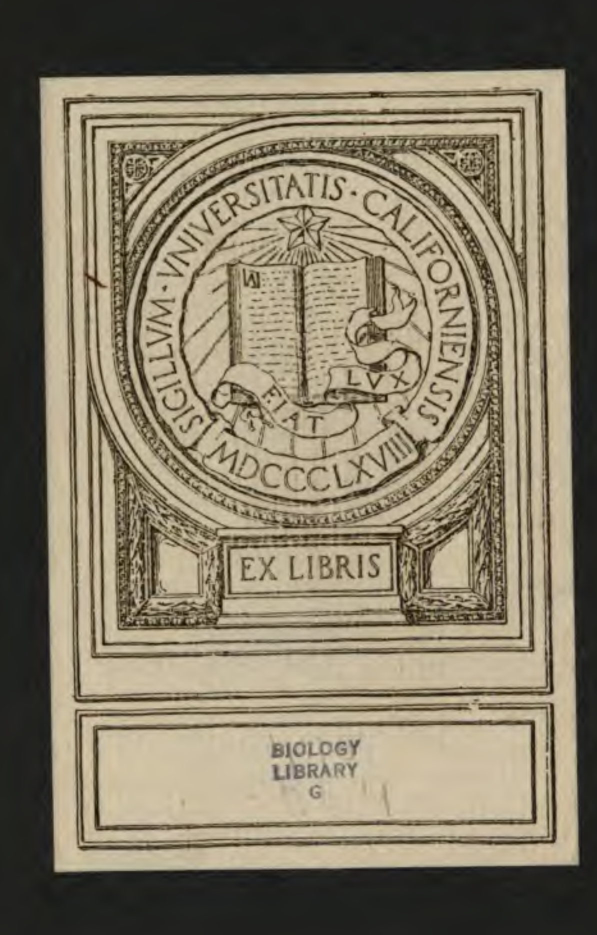
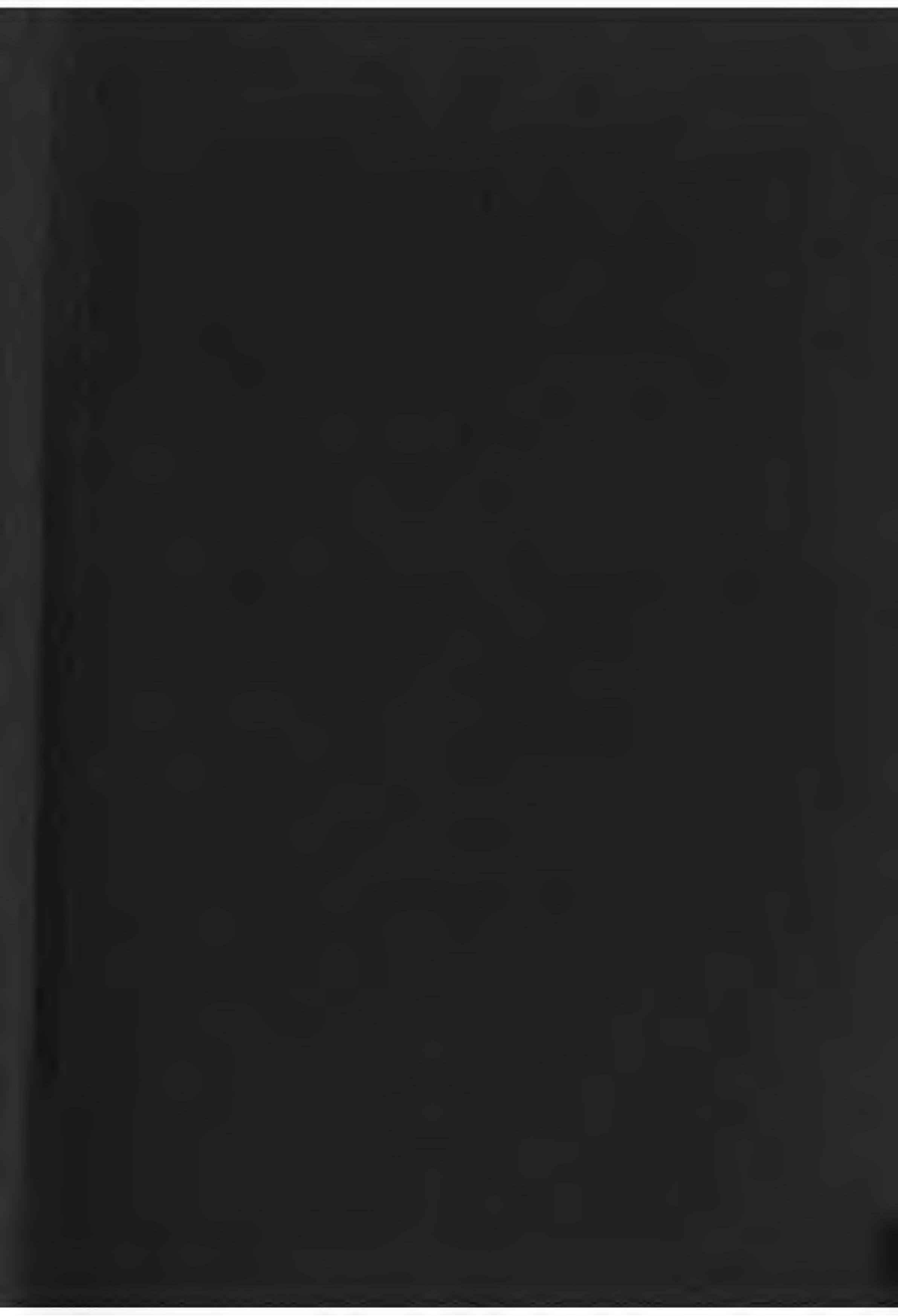




ST. KLEIN

DIE MYELOGONIE


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





Die Myelogonie

als Stammzelle der Knochenmarkszellen im Blute und in den blutbildenden Organen und ihre Bedeutung unter normalen und pathologischen Verhältnissen

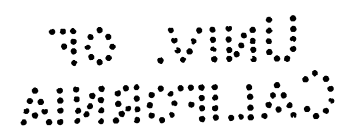
Von

Dr. Stanislaus Klein
Primärarzt am „Szpital Starozakonnych" zu Warschau

Mit 10 farbigen Tafeln



Berlin
Verlag von Julius Springer
1914

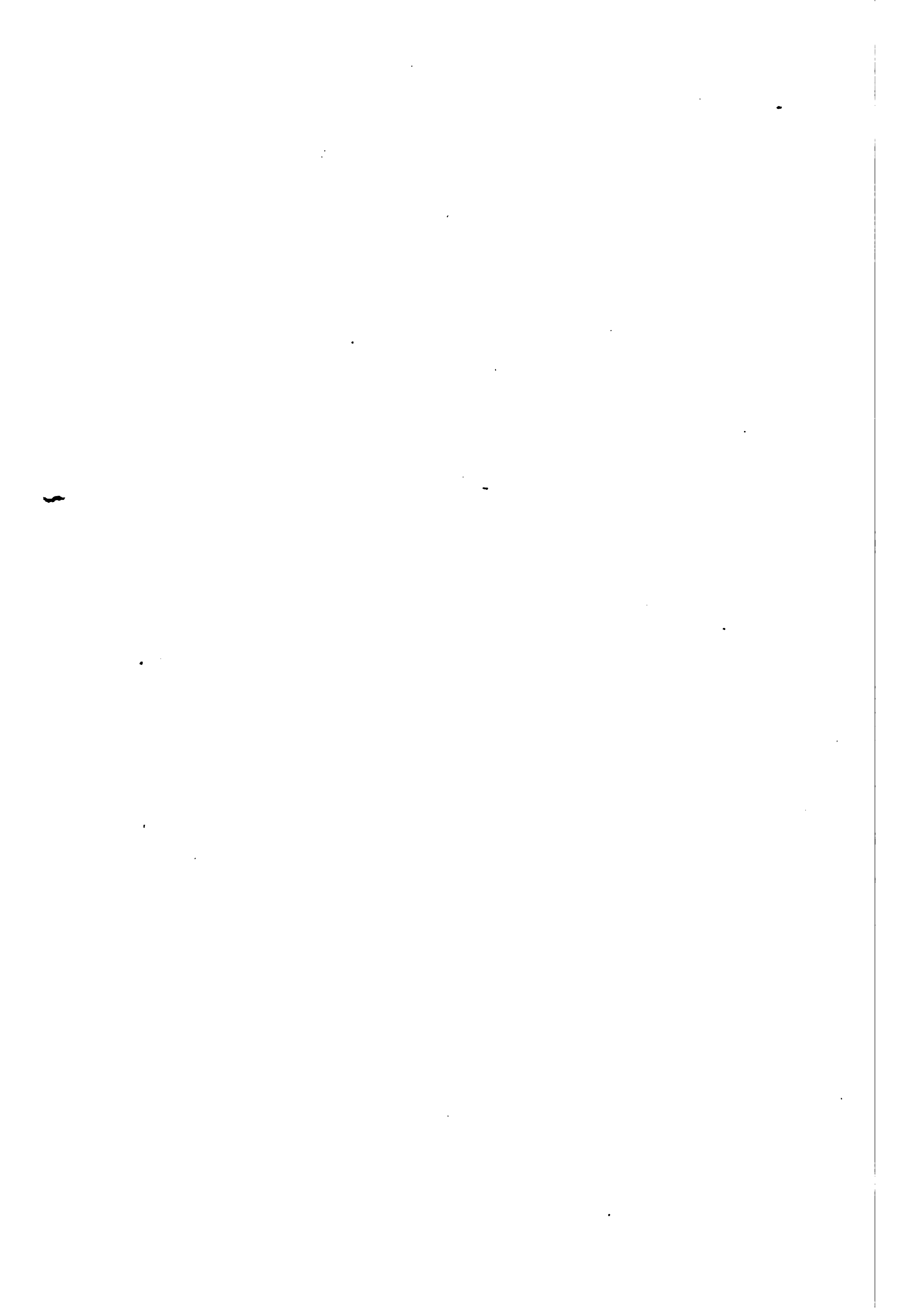


Dem großen Forscher

Paul Ehrlich

zu seinem sechzigsten Geburtstag

gewidmet



Inhaltsverzeichnis.

I. Einleitung.

Die von Ehrlich inaugurierte moderne Lehre von der Histologie und der Histogenese der Blutzellen wurde im Laufe von 30 Jahren in verschiedenen Richtungen ergänzt und erweitert. Die bedeutendsten Fortschritte aber hat diese Lehre in den letzten 10 Jahren gemacht, wobei eine ganze Reihe neuer und wichtiger Tatsachen entdeckt wurde. Wir verdanken dieselben der gemeinsamen Arbeit der Kliniker, Pathologen und Histologen, die mit Liebe und unermüdlichem Eifer an das Problem herantraten. Die Namen von Dominici, Maximow, Naegeli, Pappenheim, Schridde, Weidenreich usw. werden ein Markstein in der Geschichte dieser Lehre auf lange Zeit bleiben. Trotz aber großer Aufwände sind doch mehrere sehr wichtige Fragen ungelöst oder strittig geblieben und in manchen ist man sogar auf einen toten Punkt gelangt. Besonders schwer ist eine Verständigung zwischen den Embryo logen und Histologen einerseits und den klinischen Pathologen andererseits zu erzielen, die obwohl mit identischen Tatsachen operieren, dieselben verschieden deuten, wodurch die normale Bluthistogenese mit der pathologischen in Übereinstimmung nicht gebracht werden kann. Um nur ein Beispiel anzuführen, so ist doch bekannt, daß mit dem Momente, als die polyphyletische Lehre von der Blutzellgenese postuliert wurde, dieselbe mit der Leukämielehre sehr übereinzustimmen schien und sogar sich für dieselbe sehr fruchtbringend erwies. Als aber die Histologen und Embryologen an die Frage herantraten und Tatsachen, die für den Unitarismus sehr gewichtig zu sprechen schienen, vorbrachten, wollten die Polyphyletiker ihnen einfach keinen Glauben schenken, und zwar mit gewissem Recht, da doch die pathologischen Verhältnisse gegen die monophyletische Lehre und mehr für die polyphyletische zu sprechen schienen.

Die Ursachen dieses trostlosen Zustandes sind in verschiedenen Umständen zu suchen. Zunächst ist daran die Beschaffenheit des Terrains, auf dem die Arbeit erfolgt, schuld, gehört doch bekanntlich die Histologie der blutbildenden Organe zu den schwierigsten Problemen, zudem ist die Lehre vom normalen Bau dieser noch nicht ganz abgeschlossen. Des weiteren wirkt hier einerseits die Unsicherheit in der Deutung der Zellbefunde im Parenchym und andererseits die

Schwierigkeit, ja sogar die Unmöglichkeit, (fötal) die Zellen des Blutes mit den Zellen des Parenchyms zu identifizieren, sehr störend, was wieder davon abhängt, daß die Methoden, die bei der Blutuntersuchung öfters in bezug auf die Zellstruktur vorzügliche Resultate liefern, auf das Gewebe angewandt zu zweideutigen Ergebnissen führen, so daß bei ein und derselben Zelle der periphere Hämatologe, der Histologe, Embryologe und Pathologe, jeder für sich, seine besondere Sprache führt. Ja noch mehr, selbst die histologischen Untersuchungsmethoden des Blutes werden ihrem Werte nach von Klinikern und Histologen verschieden beurteilt, so daß man zum Schluß im Zweifel bleibt, welche Methode eigentlich das richtige Zellbild hervorbringt.

Es muß aber zur Erklärung dieser Mißstände noch ein anderer, wie wir später sehen werden, sehr wichtiger Umstand herangezogen werden. Es unterliegt nämlich nach unserem Dafürhalten jetzt keinem Zweifel mehr, daß die Pathologie der Leukämie noch kein genaues Spiegelbild der fötalen Histogenese der Blutzellen darstellt, so daß nicht alle Stadien derselben auf jenem Terrain verfolgt werden können. Es ist deshalb nicht von der Hand zu weisen, und das zuerst angeführte Beispiel redet in diesem Sinne seine beredte Sprache, daß wenn wir die Forschungsergebnisse der Embryologen als feststehende betrachteten — sind doch die Kontroversen unter den Embryologen geringer als unter den Histologen und Pathologen — die Ursache der obigen Inkongruenz nicht an den falschen Befunden der ersteren, sondern vielleicht in unseren lückenhaften Kenntnissen der pathologischen Histologie der Leukämie liegen könnte. Und da die positiven Befunde der Monophyletiker immer vor negativen der Polyphyletiker den Vorrang haben, so sollte man erstere nicht einfach wegleugnen, bevor man sie der Feuerprobe der Pathologie nicht unterwirft. Solange aber diese Lücke nicht ausgefüllt ist, bleibt die Übereinstimmung zwischen den Embryologen und Pathologen nur bis auf weiteres verschoben, aber noch nicht ausgeschlossen und deshalb müssen die von den ersteren gelieferten Tatsachen respektvoll beachtet werden und als Richtschnur für weitere Untersuchungen dienen.

Besonders empfindlich zeigt sich die Inkongruenz der Befunde dieser beiden Lager in zwei Punkten. Der erste besteht im *negativen Ergebnis der Leukämieforschung, die bis jetzt die Existenz eines Äquivalenten für die von manchen Embryologen festgestellte gemeinsame Mutterzelle der Leukozyten, Megakaryozyten und Erythrozyten noch nicht ergeben konnte*; der zweite besteht im *strittigen Verhältnis der Granulozyten zu den Lymphozyten*, das beide Lager durch positive Tatsachen verschieden zu bekräftigen suchen.

Den zweiten Punkt werden wir aus unseren Betrachtungen ausschließen und nur auf den ersten in dieser Arbeit Rücksicht nehmen.

Da aber in dieser Hinsicht der obenerwähnte Prüfungsprozeß bis jetzt resultatlos blieb, so muß er mit allen verfügbaren Mitteln weiter geführt werden; und nur wenn diese Bemühungen resultatlos bleiben würden, erst dann würde man berechtigt sein, in bezug auf die embryologischen Befunde zur Tagesordnung überzugehen. In dieser Beziehung hat sogar die so von den Histologen verschmähte periphere Hämatologie, wie wir sehen werden, noch ein recht fruchtbares Terrain vor sich, besonders wenn sie, unter Berücksichtigung der gleichzeitig erhobenen histologischen Verhältnisse und der bis jetzt durch die Embryologie gewonnenen Tatsachen, ihre Befunde kritisch verwendet.

Sollte sich nun in der Zukunft herausstellen, daß auch postfötal und pathologisch eine der fötalen isomorphe gemeinsame Mutterzelle der Blutzellen vorkomme — wir beabsichtigen, das eben zu beweisen —, dann müßte, in Anbetracht eines solchen wichtigen Befundes, die pathologische Bluthistogenese einer Revision unterworfen und letztere in Einklang mit der Embryologie gebracht werden.

Die im folgenden angeführten Beobachtungen sind unserer Meinung nach bestimmt zu zeigen, daß bei Einhaltung obiger Bedingungen ganz neue, unbekannte hämatologisch-klinische Tatsachen entdeckt werden können, die einerseits die eben festgestellte Lücke in der Leukämielehre auszufüllen geeignet sind, andererseits aber eine Klärung vieler Fragen bringen, die sich auf die Lehre von der Histogenese der Blutzellen, auf die Lehre von der Leukämie beziehen, und die ihrerseits mit verschiedenen embryologischen, histologischen und pathologischen Fragen eng verknüpft sind.

II. Material und Untersuchungsmethoden.

Als Basis für unsere Ausführungen dienten zunächst sechs Leukämiefälle, die eine Rarität sui generis darstellen. Zur vollständigen Klärung der vorgefundenen ganz neuen Tatsachen waren wir genötigt noch mehrere Leukämiefälle zuzuziehen, die in gewisser Analogie zu den vorigen standen. Die aus diesem Material gewonnenen Tatsachen und die daraus gezogenen Schlüsse schienen uns aber von so weittragender Bedeutung zu sein, daß wir nicht nur unser ganzes in den letzten Jahren beobachtetes Material von Leukämiefällen, soweit es noch brauchbar war, einer Revision zu unterziehen, sondern unsere Untersuchungen auf andere pathologische Fälle (Blut und Gewebe), auf normale blutbildende Organe und normales Blut auszudehnen uns genötigt sahen. Nur auf diese Weise kamen wir in die Lage, die Lehre von der Myelogonie von verschiedenen Gesichtspunkten aus zu beleuchten, wobei wir uns nicht verhehlen möchten, daß manche der von uns angeführten Tatsachen und Schlüssen einer Bestätigung, manche aber einer mehr

ausgedehnten Bearbeitung, Ergänzung und sogar experimenteller Nachforschung bedürfen. Überhaupt ist die ganze von uns berührte Frage so umfangreich, daß ihre endgültige Lösung die Kräfte eines Mannes übersteigt und deshalb nur durch das Zusammenarbeiten von Forschern verschiedener Spezialitäten möglich ist.

Was das Sektionsmaterial betrifft, so waren wir öfters in der Lage, dasselbe fast sofort nach dem Tode (nach 2—6 Stunden) zu bekommen, in geeigneten Fällen haben wir operatives Material lebensfrisch untersuchen können; außerdem waren wir auch in der Lage, totgeborene Föten zu untersuchen, wobei wir immer normales Material auszusuchen bestrebt waren. Rein embryologisches Material lag nicht in unserer Absicht zu studieren, ebenso haben wir auf den Vergleich unserer an Menschen gewonnenen Ergebnisse mit den Tierverhältnissen verzichtet.

Was die Fixierungsflüssigkeit für das Gewebe betrifft, so haben wir in Formol-Müller und meistens in 10proz. Formol fixiert. Wir haben uns überzeugt, daß die letztere Fixierungsmethode in bezug auf Darstellung der Kerne und der Granulation vollständig ausreicht. Knochenmarkausstriche fixierten wir trocken wie Blut oder auch feucht in Zenkerformol nach Helly. Die schönsten Ausstrichpräparate bekamen wir, wenn wir kleine Marktropfen mit etwas Ascitesflüssigkeit verdünnten und wie trockene Blutpräparate färbten.

Gefärbt haben wir nach den in der Histologie der blutbildenden Organe üblichen Methoden, von denen wir hier nur einige anführen, und zwar nur deshalb, weil sie zum Teil neu sind, zum Teil von uns modifiziert wurden. Mit Methylgrünpyronin (Grübler) färbten wir in der Regel bis 2 Stunden; der Wasserspülung folgte die Differenzierung in 75% Alkohol. Nicht jede Lösung gibt gute Resultate, wir mußten die Lösung mehrmals wechseln, wenn wir eine brauchbare bekommen wollten.

Dasselbe gilt in noch höherem Maße für die Triazidlösung von Ehrlich. Mit unserer Lösung, die von Grübler bezogen und die im April 1911 (Nr. 411) hergestellt worden war, bekamen wir vorzügliche Resultate. Wir färbten mit dieser Lösung das noch feuchte Präparat 4 Minuten, tauchten für kurze Zeit das Präparat mit der Lösung in eine Lösung von Ac. aceticum glac. (1 : 3000) und dann ebenfalls kurz in destilliertes Wasser, trockneten mit Fließpapier ab, dann Alkohol absolutus, Xylol usw.

Mit Giemsalösung färbten wir nach Schridde (7) und Maximow (7) 20 Minuten (2 Tropfen der Lösung auf 1 ccm Wasser) und differenzierten in 90% Alkohol. Diese Schnittfärbung gibt die besten Resultate, besonders in bezug auf die Darstellung der Kerne und der Granulation der Megakaryozyten und Myelogonien. Auch feucht fixierte Markausstriche färben sich nach dieser Methode sehr schön; leider hat

sie einen Fehler — sie bringt den Hämoglobingehalt der Erythroblasten sehr mangelhaft heraus.

Die Weidenreichsche Modifikation der Färbung nach Schridde (10) gab uns keine befriedigenden Bilder, besonders die Granulation erschien immer verschwommen. Ebenso gab uns die Wrightsche Methode (2), ähnlich wie auch Bernhardt, keine befriedigende Resultate.

Von der Färbung mit May-Grünwald, May-Giemsa und Panchrom nach Pappenheim (15, 19) haben wir selten Gebrauch gemacht, da die von uns hergestellte neue Farblösung (Polychrom) sich vorzüglich bewährt hat — sie scheint in der Zukunft bestimmt zu sein, andere ähnliche Lösungen zu verdrängen. Speziell müssen wir noch erwähnen, daß die von Pappenheim vorgeschlagene Kombination mit Differenzierung in Säuren keine besseren Resultate zu geben scheint als andere Methoden; speziell bringt sie zwar manchmal die azurophile Quote der Kerne heraus, leider aber ist das nicht immer der Fall. Jedenfalls sind die Bemühungen Pappenheims, die Tinktion der Kerne im Gewebe identisch (d. h. azurophil) mit der Tinktion der Kerne der Blutzellen zu gestalten, sehr lobenswert, hängt doch davon die Feststellung der Identität der Parenchym- und Blutzellen hauptsächlich ab. Es ist zu hoffen, daß es doch Pappenheim gelingt, diese Aufgabe endgültig zu lösen.

Was die Färbung mit unserem Polychrom (9) betrifft, so verfahren wir folgendermaßen. Das mit Fließpapier abgetupfte Präparat (Objektglas) wird mit mindestens 50 Tropfen der Lösung übergossen, 5 Minuten stehen gelassen, dann werden 5 Tropfen Aq. destill. zugegossen und der Objektträger vorsichtig hin und her bewegt, um eine gleichmäßige Lösung zu bekommen. Für Deckgläser genügen 10 Tropfen der Lösung und 3 Tropfen Wasser. Nach fünfminutenlangem Stehenlassen der Mischung wird letztere durch eine kräftige Handbewegung abgegossen und für je 3 Minuten in Aq. destill. und Alkohol 90% gestellt. Es folgt dann Alkohol absolutus (oder Azeton-Xylolreihe), Xylol usw. Das Präparat sieht violettblau aus, die Kerne sind kräftig blauviolett gefärbt, ihre Struktur ist äußerst deutlich, sämtliche Granulationen erscheinen tadellos und distinkt, das Hämoglobin tritt deutlich rosa hervor; das Bindegewebe ist rosa gefärbt, überhaupt das ganze Bild ist panoptisch in vollem Sinne des Wortes.

Was die Färbung der Blutpräparate betrifft, so haben wir längere Zeit nach Pappenheim mit May-Giemsa (19) gefärbt. Diese Methode ist die beste von den bis jetzt bekannten, sie gibt in der neuesten Modifikation (3 Minuten, 1 Minute, 12—14 Minuten) vorzügliche Bilder, besonders in bezug auf die Kernverhältnisse, deren Details sie sehr schön herausbringt. Ihr haften aber zwei Fehler an: 1. bringt sie die reife neutrophile Granulation selten deutlich heraus (das gibt auch

Pappenheim zu) und 2. wird das durch Methylenblau sich blaufärbende Parachromatin durch das Übermaß der azurfärbenden Komponente verdeckt. Aus diesem Grunde ist auch das Protoplasma der Myeloblasten mehr violett, was eigentlich der tatsächlichen Beschaffenheit desselben nicht entspricht. Wir haben deshalb in den letzten zwei Jahren nur mit unserer Lösung gefärbt und die Pappenheimsche Methode ebenso wie das Triazid nur zur Kontrolle herangezogen. Die Giemsalösung allein benutzen wir schon lange nicht, da sie zu stark färbt und wenig Details hervorbringt. Wir verfahren folgendermaßen.

Auf das mit Blut beschickte Deckgläschen (18 × 18 mm), das sich am flachen Boden einer kleinen Petrischale (Höhe ca. 1,5 cm, Diameter ca. 6,0 cm) befindet (Blut nach oben), gießen wir aus einer feinen Pipette 10 Tropfen der Lösung, lassen die Schale 10 Minuten lang unbedeckt stehen (fängt die Lösung vom Rande her anzutrocknen, was selten geschieht, dann muß die nächste Prozedur etwas früher erfolgen), gießen dann in die Schale vorsichtig 10 cm destilliertes Wasser hinzu und mischen die ganze Flüssigkeit, bis eine vollständig klare violette Lösung entsteht. Nach 10 Minuten wird das Deckglas aus der Flüssigkeit herausgenommen, und, ohne zu spülen, vorsichtig mit Fließpapier getrocknet und in Kanadabalsam montiert.

Der Farbeffekt erinnert ganz an den durch die Giemsalösung und besonders durch die Pappenheimsche Methode erreichbaren; der Unterschied besteht aber darin, daß die Kerne nicht so rein rotviolett, sondern mehr (am Tage) bläulichrot-violett erscheinen, dabei ist aber die Kernstruktur viel deutlicher, besonders ist das blaue Parachromatin und die Nukleolen sehr schön mitgefärbt. Die neutrophile Granulation ist reichlich und deutlich und das Protoplasma der Myeloblasten rein blau, während das der sog. Übergangszellen (Pappenheims Monozyten) graublau erscheint. Die Azurgranula treten in verschiedenen Variationen sehr distinkt hervor; dasselbe gilt auch für die eosinophile und auch für die Mastzellgranulation, die metachromatisch zum Vorschein kommt. Wir möchten noch besonders auf die Kernstruktur der Übergangszellen aufmerksam machen, die bei anderen Färbungen nie so deutlich herauskommt wie bei unserer. Aus dem Vergleich unserer Methode mit anderen haben wir den Eindruck gewonnen, daß wir nur jener die Auffindung und Differenzierung unserer Myelogonien zu verdanken haben. Wir möchten sie deshalb für Blutfärbung im allgemeinen warm empfehlen, dabei ist sie einfach, rasch und nicht kapriziös. Wir benutzen sie zwei Jahre lang und waren mit ihr sehr zufrieden[1]).

[1]) Die Farbstofflösung ist bei Grübler-Hollborn, Leipzig erhältlich.

Wir möchten aber noch darauf aufmerksam machen, daß in manchen Fällen eine kleine Modifikation im Farbverfahren nötig sein kann, und zwar muß man bei Leukämie mehr von der Farbstofflösung (bis 15 Tropfen) nehmen und etwas länger färben, während bei starker Anämie die Färbung etwas kürzer dauern muß. Besonders schöne neutrophile Granulation erlangt man bei kürzerer Farbdauer, längeres Verbleiben der Präparate in der Farblösung schadet aber nicht. Speziell ist auf die Beschaffenheit des destillierten Wassers zu achten; schlechtes Wasser gibt einen gewöhnlichen Effekt, wie bei May-Grünwald. Auch muß man nicht vergessen, bei größeren Deckgläschen entsprechend mehr Farblösung und Wasser zu nehmen, es ist deshalb das Ausbreiten des Blutes auf Objektgläsern schon aus diesem Grunde unpraktisch und dazu teuer. Wir haben auch eine Schnellfärbemethode mit unserer Lösung angegeben, die für klinische Zwecke vollkommen ausreicht; wir verweisen in dieser Hinsicht auf unsere Arbeit (9).

Von der Methode der feuchten Fixierung des Blutes haben wir keinen Gebrauch gemacht, da wir uns überzeugt hatten, daß dieselbe weit hinter der Ehrlichschen Trockenmethode steht. Da jedoch ein so gewandter Techniker wie Maximow (7) und neuerdings wieder noch einmal Marchand (4) diese feuchte Methode preisen, so müssen wir auf diese Frage etwas näher eingehen.

Zunächst ist es theoretisch schwer einzusehen, warum eine flach ausgebreitete und momentan in diesem Zustande verharrende Blutzelle ein Zerrbild geben soll, während die feuchte Fixierung naturgetreue Bilder zur Folge haben soll. Fertigt man z. B. ein dünnes Blutausstrichpräparat, so daß die Zellen nicht aufeinander, sondern isoliert zu liegen kommen, und fixiert es feucht, dann bekommen wir plattgedrückte Zellen, die auch in dieser Lage fixiert werden. — Nach der Färbung erscheinen die so fixierten Zellen bedeutend kleiner als im Trockenpräparat und die feinen Details des letzteren fehlen. Will man aber die Zellform als Kugel bekommen, dann muß man dicke Ausstriche anfertigen, und dann bekommt man Präparate, die Parenchymschnitten sogar weit nachstehen. Denn während wir für Zellstudien im Gewebe möglichst dünne Schnitte (bis 2 μ) bevorzugen, berauben wir uns bei der feuchten Fixation dicker Präparate dieses Vorzuges, so daß wir oft fünfmal dickere Zellen zu studieren bekommen. Daß in solchen Präparaten die Zell- und besonders die Kernstruktur wenig übersichtlich ist, liegt auf der Hand.

Wenn nun die Anhänger der feuchten Fixation des weiteren behaupten, daß diese Methode die Kernstruktur besser zum Vorschein bringt als die trockene, so muß das an der Hand ihrer Präparate selbst geprüft werden. Dazu aber müssen auf beiden Seiten exakt angefertigte und gut abgebildete Präparate zum Vergleich herangezogen werden.

In dieser Beziehung muß darauf hingewiesen werden, daß für Blutausstrichpräparate die Giemsafärbung keine brauchbaren Resultate liefert, das hat schon Pappenheim längst durch seine May-Giemsamethode, zu der jetzt unser Polychrom in Konkurenz zu treten scheint, bewiesen. Es können deshalb die z. B. von Marchand als Beleg für seine Ansicht abgebildeten und mit Giemsalösung gefärbten trockenfixierten Blutzellen [Fig. 1[1]] nicht zum Vergleich herangezogen werden.

Ziehen wir aber zum Vergleich z. B. einen trockenfixierten und mit May-Giemsa oder Polychrom gefärbten Myeloblasten heran, dann werden wir uns überzeugen können, daß so eine feine Kernstruktur keine noch so gute feuchte Fixation mit nachträglicher noch so guter Färbung herauszubringen imstande ist.

Überhaupt gibt diese letztere Methode ganz dieselben Kernbilder wie Schnittpräparate, und zwar eine mehr oder weniger intensive Kernfärbung mit mehr oder weniger dicken, netzartigen Einlagerungen, die sehr selten (nur in den Lymphozyten und Erythroblasten) typisch aussehen, und in verschiedenen Blutzellarten fast identisch sind. Dieses Resultat ist eine der wichtigsten Ursachen, warum die Histologen (besonders Maximow und Weidenreich) die Unterschiede zwischen Lymphozyten und Myeloblasten leugnen. Daß aber solche Resultate diejenigen, die in ihren trocken fixierten Blutpräparaten durchgreifende und konstante Unterschiede in der Kernstruktur der Blutzellen finden, nicht befriedigen und deshalb die Parenchymschnitte immer erst durch die Trockenmethode kontrollieren, kann nicht wundern. Wir finden uns in dieser Beziehung in vollständiger Übereinstimmung mit Naegeli, der noch neulich in der letzten Tagung der Deutschen pathol. Ges. (vgl. Diskussionsbemerkung zum Referat von Marchand [4]) auf Grund von Schnittpräparaten eines so hervorragenden Technikers wie Schridde dahin sich äußerte, daß die allerbeste Schnittfärbung nicht imstande ist, die Feinheiten des Ausstrichpräparates wiederzugeben.

Wir müssen zugeben, daß für manche Zwecke feucht fixierte Präparate unentbehrlich sind, und zwar gilt das an erster Stelle für das Knochenmark, aus dem gute Trockenpräparate sehr schwer ohne Schädigung der Zellen herzustellen sind (vgl. die Methode von Weidenreich — Verdünnung mit Serum) und besonders, wenn man mit Methylgrünpyronin färben will. Solche Präparate müssen, wie schön sie auch aussehen, nur als Schnittpräparate beurteilt werden, und bringen nicht viel mehr als solche heraus. Übrigens stellt diese Methode für dieses Objekt nur einen vorzüglichen Notbehelf dar, das Ideal aber wird immer bleiben, einen Knochenmarkaus-

[1]) In der Tafel, die zum Referat von Marchand gehört, sind die Bezeichnungen der Figuren unrichtig angegeben und zwar: statt 1 soll 2, statt 2—1, statt 3—4 und statt 4 soll 3 kommen.

strich wie einen Blutausstrich zu bekommen und zu färben.

Außer diesen Methoden haben wir auch das Altmann-Schriddesche Verfahren benutzt in unserer Modifikation (6), die sich von der neuen, von Schridde angegebenen (11), nur wenig unterscheidet.

Die Oxydasereaktion führten wir anfangs nach der von Schultze (3) angegebenen Methode aus, in der letzten Zeit haben wir dieselbe auch nach dem von Fiessinger und Rudowska angegebenen Verfahren ausgeführt, wobei die Lösungen sehr verdünnt (bis 1:4000) gebraucht werden. Die Resultate sind vorzüglich.

Was die Guajakreaktion betrifft, so haben wir sie nach unserer Methode (4) sowie auch nach der Meyerschen (1) ausgeführt. Die Probe auf Proteolyse haben wir nach der Methode von Müller und Jochmann ausgeführt.

III. Sechs Fälle von Myeloblastenleukämie mit eigentümlichem Blutbefunde.

Fall I.

K.-J. Nr. 8604. J. S., 17jähriger Hutarbeiter. Aufgenommen am 6. XII. 1910. Gestorben am 25. XII. 1910.

Pat. wurde auf die Abteilung von Dr. G. Lewin aufgenommen, dessen Liebenswürdigkeit wir folgende Krankengeschichte zu verdanken haben. Wir haben den Pat. mehrmals gesehen und auch sein Blut untersucht.

7. XII. Pat. ist 8 Tage lang krank. Stammt aus gesunder Familie. Klagt über allgemeines Schwächegefühl, Gefühl von Trockenheit im Munde, Zahn- und Zahnfleischschmerzen.

Stat. praes. Sensorium erhalten. Ernährung gut. Puls 84. Temp. subfebril. Zunge etwas belegt, die Lippen trocken. In der Gegend der linken Schulter und an der Brusthaut zahlreiche Petechien. Lungen- und Herzbefund normal. Die Milzdämpfung beginnt an der 8. Rippe, die Palpation der Milz ist wegen der Bauchspannung nicht auszuführen. Obstipation.

9. XII. An den Beinen massenhafte frische Petechien. Der Leber- und Milzumfang ist deutlich vergrößert, der Rand dieser Organe läßt sich nicht palpieren. Auf der Schleimhaut des Unterkiefers eine geringe Ulzeration. Gestern hat Pat. stark geschwitzt.

10. XII. St. subfebrilis. Die Schleimhautulzeration hat sich bedeutend vergrößert; sie blutet stark. Kopiöse Schweiße.

12. XII. Puls 84. Auf der Mundschleimhaut mehrere Petechien.

13. XII. Nachts sehr abundante Nasenblutung. St. febrilis. Puls 102. Frische Petechien haben sich nicht gezeigt. Die Axillar- und Inguinaldrüsen sind bedeutend geschwollen. Die Leber und die Milz sind ebenfalls geschwollen.

15. XII. Keine neuen Petechien, kein Nasenbluten, kein Zahnfleischbluten. An der Stelle, wo subkutane Ergotin-Injektionen gemacht wurden (linke Schulter und Brustgegend) ausgedehnte Suggillationen. Zunge trocken. Vorn links Dämpfung, die eine Ausdehnung von der 2. bis zur 5. Rippe hat und nach rechts über den rechten Sternalrand übergeht. Herztöne rein.

19. XII. St. subfebrilis. Puls 112. Sensorium frei. Keine Hautpetechien. Die Schleimhaut der Lippen, der Zunge und des Gaumens blutet leicht. Die

Submaxillar-, Axillar- und Inguinaldrüsen sind deutlich vergrößert. Der Leber- und Milzumfang wie früher. Die Stühle haben eine schwarze Farbe.

20. XII. Nachts Nasenbluten. Die Herzdämpfung ist vergrößert; die obere Dämpfungsgrenze befindet sich an der 2. Rippe, die rechte überragt den rechten Sternalrand. Die Herztöne sind dumpf.

21. XII. Puls 90. Die ganze Nacht hindurch Nasenbluten. Die Mundschleimhaut ist trocken und mit einer schwarzbraunen Kruste bedeckt. Der Stuhl hat Schokoladefarbe.

22. XII. Fortwährendes Nasenbluten. Abends rein blutiger Stuhl.

23. XII. Das Nasenbluten hat sistiert. Mehrere rein blutige Stühle. Puls 96. Pat. liegt ohne Bewegung auf dem Rücken. Die Lymphdrüsen scheinen sich verkleinert zu haben. Milz und Leber wie früher. Der Leib ist aufgetrieben.

24. XII. St. subfebrilis. Sensorium frei. Puls 120. Der Zustand des Pat. ist schwer. Trockenheit der Mund- und Rachenschleimhaut. Die Diarrhöe ist seltener geworden, die Stühle enthalten kein Blut mehr. An der Haut der Beine mehrere Infiltrate. Der Umfang der Herzdämpfung hat sich nach oben hin vergrößert. Die Herztöne sind rein.

25. XII. Zustand sehr schlecht. Puls kaum fühlbar. Pat. ist in der Nacht gestorben.

Die Sektion wurde nicht ausgeführt.

Die Temperaturverhältnisse waren folgende: Bis zum 13. XII. war die höchste Temperatur 37,5°. An diesem Tage stieg sie bis auf 38,3, ging dann etwas herunter, am 15. und 16. stieg sie wieder bis auf 38,0, dann wurde sie wieder normal, am 22. und 24. stieg sie auf 38,0 und 38,3 abends, unmittelbar vor dem Tode stieg sie plötzlich auf 40,5°.

Die Blutuntersuchung.

Am 19. XII. wurde von einem Kollegen 287 000 Leukozyten im cbm gezählt; es sollten das lauter kleine Lymphozyten gewesen sein. Wir selbst hatten das Blut zu untersuchen nur zweimal die Gelegenheit gehabt, und zwar am 20. XII. und am 24. XII. Zum erstenmal fanden wir 783 000 Leukozyten, zum zweitenmal hatten wir dieselben nicht gezählt, schätzungsweise aber war die Leukozytenzahl ungefähr dieselbe wie früher.

Die Zahl der Erythrozyten betrug (am 20. XII.) 3 520 000, der Hämoglobingehalt war 50%. Das prozentuale Verhältnis verschiedener Leukozytenformen war folgendes (s. Tab. I).

Tabelle I.

Datum	Leukozyten	Kl. Lymphozyten	Übergangszellen	Neutrophile Leukozyten	Eosinoph. Leukozyten	Mastzellen	Erythroblasten	Neutroph. Myelozyt.	Myeloblasten	Myelogonien[1] (dunkelkernige Zellen)
20. XII.	783 000	0,675%	0,1%	1,225%	0,025%	s. spärl.	0,075%	0,3%	12,3%	85,3%
	Absolute Zahlen	5285	783	9591	195	—	587	2349	96 309	667 900
24. XII.	s. reichl.	0,3%	0,1%	1,25%	0	0	0,4%	0,15%	63,7%	34,1%

[1]) Aus technischen Gründen rubrizieren wir diese Zellgruppe schon von jetzt an als Myelogonien.

Das mikroskopische Bild (Taf. I und II). Schon bei geringer Vergrößerung (Zeiß A.) treten in den nach unserer Methode (auch nach May-Giemsa) gefärbten Präparaten unter den Leukozyten zwei deutlich differente Zellarten hervor: eine Unmasse von kleinen dunkelkernigen Zellen, unter denen ebenso kleine hellkernige mattgefärbte Zellen zerstreut liegen. In manchen Stellen des Präparates finden sich die letzteren in ganzen Gruppen, so daß sie hier manchmals zu prävalieren scheinen. Eine genaue Zählung aber, wobei mehrere Präparate und an verschiedenen Stellen mit einer Gesamtzahl von über 10 000 Leukozyten durchmustert worden waren, ergab, daß die dunkelkernigen 85,3% sämtlicher Leukozyten ausmachten, während die hellkernigen in einem Verhältnisse von 12,3% vertreten waren, der kleine Rest von 2,4% bestand an erster Stelle aus polymorphkernigen Neutrophilen, die öfters als Metamyelozyten zu betrachten waren, aus einer spärlichen Zahl von typischen kleinen Lymphozyten, aus neutrophilen Myelozyten, polymorphkernigen Eosinophilen, polychromatophilen Normo- und Megaloblasten und sehr spärlichen Mastzellen (vgl. Tab. I). Was die Erythrozyten betrifft, so zeigten sie öfters deutliche Zeichen von Poikilozytose und von Polychromophilie, waren aber gut gefärbt; ein nicht geringer Teil derselben zeigte Erscheinungen der Karyorrhexis, wobei das Hämoglobin öfters blaß rosa, manchmal aber polychromatophil mit deutlicher basophiler (blauer und roter) Punktierung erschien.

Was die hellen, mattgefärbten Zellen betrifft, so waren das typische, meistens kleine Myeloblasten mit fein chagrinierter Kernstruktur und öfters mehreren deutlichen Nukleolen; ihr Protoplasma war in der Mehrzahl der Zellen sehr spärlich, stark basophil, enthielt öfters mehrere kleine Vakuolen und umgab den Kern allseitig. Azurgranula waren hier nicht zu sehen. Ihre Größe übertraf reichlich die eines Erythrozyten, ihre Form war meistens rund, öfters aber durch Druck von benachbarten Zellen abgeplattet. Große Myeloblasten fanden sich hier in beschränkter Zahl. Unter den großen wie unter den kleinen Formen fanden sich tiefgebuchtete Riederformen und sogar zweikernige Exemplare in sehr beschränkter Zahl.

Die dunkelkernigen Zellen waren bei der ersten Untersuchung in der Mehrzahl klein und zwar nicht viel größer als die Erythrozyten und deutlich kleiner als die kleinsten Myeloblasten. Schon bei mäßiger Vergrößerung (Zeiß D) war in ihren Kernen eine deutliche Struktur wahrzunehmen, die als ein grobnetziges und knotiges Gerüst mit zahlreichen hellen, fast weißen Lücken imponierte. Bei näherer Betrachtung (Immersion) besonders gut ausgebildeter Exemplare (Taf. I u. Taf. II, Nr. 12, 14, 20) besteht der Kern dieser Zellen aus einem Geflechte dicker Chromatinfäden, das ein

lockeres Netz mit hellen, blaßrosa gefärbten Lücken bildet. An den Kreuzungspunkten der Fäden entstehen öfters dickere radiäre Knoten, die stark gefärbt erscheinen. Der Kern zeigt meistens ein bis mehrere (6) runde oder ovale, immer deutlich blau gefärbte Nukleolen.

Was die Kernform betrifft, so war sie im allgemeinen rund oder oval, öfters aber auch etwas abgeplattet. Eine große Zahl aber der Kerne zeigte eine oder mehrere (bis 5) deutliche, mehr oder weniger tiefe, nicht scharfe Einkerbungen, die ihnen eine Biskuitform (Taf. I, oben rechts) oder eine bi- oder trilobäre Form verliehen (Taf. II, Nr. 12, 13). Die Einkerbungen gingen manchmal so tief in die Kernsubstanz hinein, daß es den Anschein erweckte, daß hier der Beginn einer direkten Kernteilung vorliegt (Taf. I, links). In der Tat fanden sich auch öfters in einer Zelle zwei aneinander plattgedrückte Kerne vor (Taf. I, obere linke Ecke). Manche Kerne zeigten an einer Seite eine sehr tiefe Einkerbung, während die übrige Kernperipherie mehrere flache Einkerbungen aufwies, wodurch eine Kernform resultierte, die sehr an die Form eines Megakaryozytenkernes erinnerte (Taf. II, Nr. 20). Überhaupt wies hier eine große Zahl der Kerne eine sehr bunte Polymorphie auf.

Das Protoplasma war in der Mehrzahl dieser Zellen sehr spärlich, viel spärlicher als in den oben beschriebenen Myeloblasten. Eine beträchtliche Zahl der Zellen schien überhaupt fast nacktkernig. Wo das Protoplasma aber vorhanden war (in der Mehrzahl der Zellen), war es meistens nur an einem Teil der Kernperipherie in Form eines schmalen Saumes oder in Sichelform deutlich sichtbar. Es fanden sich aber auch Zellen, die allseitig vom Protoplasma umgeben waren; es zeigte sich dann öfters von gut meßbarer Breite, die an einer Kernseite bedeutend größer war als an der anderen. Das Protoplasma war meistens schwach aber deutlich basophil, manchmal fein strukturiert und wies öfters deutliche, mehr oder weniger große Vakuolen auf. Manchmal aber, in besonders gut ausgebildeten Zellen, war das Protoplasma stark basophil, und zwar meistens peripherwärts, während in der Nähe des Kerns und öfters auch auf einer Seite es schwächer basophil erschien (Taf. I, rechte obere Ecke).

In den kleinen eben beschriebenen Zellformen war absolut keine Granulation im Protoplasma sichtbar.

Außer diesen kleinen Zellen fand sich eine nicht geringe Zahl viel größerer Zellen, die zwei- und dreimal so groß als jene waren. Sie trugen sämtlich ganz dieselben Eigenschaften wie die kleinen, hatten aber meistens deutlich gebuchtete Kerne. Unter diesen großen Zellen fanden sich aber Exemplare, die einer besonderen Berücksichtigung verdienen. Sie fanden sich in einer sehr beschränkten

Zahl — in einem Präparate konnte man sie nur mit großer Mühe finden. Es waren das sämtlich gut ausgebildete Exemplare von beträchtlicher Größe, die manchmal die eines großen Myeloblasten übertraf (Taf. II, Nr. 1, 1a, 2, 3, 4, 41). Sie waren meistens von runder oder ovaler Form, hatten einen großen, ovalen oder an einer Seite etwas abgeplatteten Kern, der meistens allseitig und gleichmäßig von einem mäßig breiten, gut konturierten Protoplasmasaum umgeben war; selten war das Protoplasma nur an einer Seite deutlicher ausgebildet (Nr. 4). In manchen Exemplaren war der Rand des Protoplasmas aufgefasert oder nicht ganz deutlich. In dem mehr oder wenig stark basophilen Protoplasma war öfters eine feine Struktur wahrzunehmen, manchmal aber war es strukturlos, homogen oder aber mehr oder weniger vakuolisiert (Nr. 2). Der große Kern dieser Zellen zeigte die oben beschriebene retikuläre Struktur, die aber hier viel feiner erschien, und zwar konnte man hier den Verlauf des Geflechtes nicht immer verfolgen; statt dessen sah man nur ein dichtes, körniges Netz mit massenhaften hellen Lücken, das etwas an die Struktur des Myeloblastenkernes erinnerte; der Kern war aber immer viel dunkler gefärbt, als der letztere. In manchen Kernen waren aber Andeutungen eines groben Netzes in Form deutlicher gewundener oder gebogener Chromatinbalken sichtbar (Nr. 1a u. 4). Die Kerne dieser großen Zellen zeigten immer 2—6 deutliche Nukleolen, die öfters von einer deutlichen Chromatinkapsel umgeben waren. Sehr bemerkenswert war in der Mehrzahl dieser großen Zellen die Existenz von einer Granulation, die der Form und Farbe nach sehr an die große azurophile Granulation der Myeloblasten erinnerte. Diese Granulation war meistens plump, selten ganz rund und von verschiedener Größe — von der kleinsten, eben noch wahrnehmbaren, bis zur Größe eines eosinophilen Granulums und sogar noch größer; sie trat in verschiedenen Zellen verschieden reichlich auf, in manchen Zellen sah man nur 10—20 Granula, während in anderen das ganze Protoplasma von ihnen besät war. Die Granula lagen meistens einzeln, öfters aber waren sie miteinander verklebt. Die Farbe der Granula war lebhaft schmutzigrot und unterschied sich deutlich von der Farbe der entsprechenden Myeloblastengranulation, die bei unserer Färbung braunrot erschien. In sämtlichen Zellen, die diese Granulation aufwiesen, konnte man an der Kernperipherie eine mehr oder weniger große Anzahl heller reinweißer runder Lücken wahrnehmen, die wie mit einem Locheisen ausgerissen schienen und deren Umfang der Größe der Granulation entsprach (Nr. 3 u. 4). Diese Erscheinung erweckt den Eindruck, als ob die Lücken hier durch den Austritt der Chromidialsubstanz des Kerns in das Protoplasma entstanden wären.

Die großen und die kleinen Zellen befanden sich manchmal im Zustand der Mitose (Nr. 34—39), wobei die Chromatinfäden plump und dick erschienen. Öfters fanden sich auch große Zellen, die wahrscheinlich durch Amitose entstanden waren; sie trugen dann zwei große Kerne, wiesen im Protoplasma eine reichliche grobe Azurgranulation auf, wobei im Kern die oben beschriebenen weißen Lücken zu sehen waren (Nr. 41).

Ein großer Teil der kleinen Zellen zeigte besonders bei der zweiten Untersuchung deutliche Veränderungen im Kern, die darin bestanden, daß derselbe die deutliche retikuläre Struktur zum Teil verloren hat, er erschien deutlich dunkler, die Chromatinfäden traten nicht so fein und deutlich hervor, sie erschienen kurz, dick und nicht so gut konturiert, das Chromatin trat zum Teil in klumpiger Form auf, der ganze Kern sah wie verdichtet aus; auf dem dunklen Grunde traten nur die hellen Lücken größer und deutlicher hervor. Die Kernkörperchen blieben aber noch deutlich sichtbar, während das Protoplasma nicht so deutlich zu sehen war. Der Zustand erinnerte an die beginnende Kernpyknose (vgl. mehrere Zellen von Taf. I).

Was das Verhältnis der dunkelkernigen Zellen zu den Myeloblasten betrifft, so fanden sich hier in nicht geringer Zahl Zellen, die für den Übergang der ersteren in die zweiten zu sprechen schienen. Solche Zellen hatten dann noch keine deutlich matten Kerne, wie die auf Taf. I abgebildeten, sie waren ebenfalls noch dunkelkernig, ihre Kernstruktur erinnerte aber schon durch das deutliche Chagrin an die der Myeloblastenkerne, die hellen Lücken waren aber schon in den Kernen nicht so deutlich zu sehen, während das Chagrin und die Körner nicht so fein wie in den Myeloblasten aussahen. Diese Zellen sahen jedenfalls mehr noch den letzteren ähnlich aus, so daß sehr selten Zellen zu finden waren, deren Angehörigkeit schwer zu beurteilen wäre.

In sehr geringer Zahl fanden sich noch hier sehr große, chromatinreiche, bizarr geformte, strukturlose Gebilde, die als große degenerierte Megakaryozytenkerne aufgefaßt werden müßten.

Blutplättchen waren so gut wie keine zu finden.

Bei Triazidfärbung sahen die Kerne der dunklen Zellen ebenfalls deutlich dunkler als die der Myeloblasten aus, ihre Farbe war dann blaugrau, im Kerne waren orangefarbene Streifen und Punkte sichtbar. Eine Granulation war im Protoplasma dieser Zellen nicht zu sehen.

Die Färbung nach Altmann-Schridde ergab das Vorhandensein in sämtlichen Zellen dieses Blutes, in den Myeloblasten, ebenso wie in den dunkelkernigen Zellen, feiner perinukleärer Mitochondrien, die ganz identisch mit der entsprechenden Granulation der Lymphozyten zu sein schienen.

Zur Vervollständigung des mikroskopischen Bildes bleibt noch die Berücksichtigung der Megaloblasten übrig (Taf. I, *P M B*). Diese Zellen erreichten hier beträchtliche Dimensionen — sie waren ebenso groß, wie die größten Exemplare der eben beschriebenen Zellen. Sie hatten einen, im Verhältnis zum Protoplasma, das deutlich polychromatophil erschien, großen, ovalen Kern, der mehr an die Struktur der großen Zellen, als an die der Myeloblasten erinnerte und der einen oder zwei deutliche graublaue Nukleolen aufwies (vgl. Taf. II, Nr. 1, 1a u. 2).

Außer diesen großen Zellen fanden sich noch hier in beschränkter Zahl Zellen geringer Dimension (von Erythrozytengröße), die einen oben beschriebenen dunklen nukleolenlosen Kern aufwiesen, die aber dabei einen deutlich hämoglobinführenden schmalen Protoplasmasaum trugen, der öfters auch polychromatophil erschien. Diese kleinen Erythroblasten entsprachen in bezug auf ihren gesamten Habitus den eben beschriebenen großen Megaloblasten vollständig, der Unterschied bestand nur im Fehlen von Nukleolen.

Auf Serumplatten rief das Blut eine kaum sichtbare flache Delle hervor.

Die Oxydasereaktion fiel in sämtlichen oben besprochenen Zellen mit Ausschluß der neutrophilen negativ aus.

Epikrise. Zusammenfassend handelte es sich in diesem Falle um eine klinisch typische akute Leukämie, die sich durch einen ganz merkwürdigen und bis jetzt noch nicht notierten Blutbefund auszeichnete. Denn wenn schon ein kleiner Teil der Leukozyten bei der ersten Untersuchung als typische Myeloblasten, und zwar als Mikromyeloblasten zu betrachten war, so trugen doch die übrigen (85 %) solche eigenartige Merkmale, daß sie in die Rahmen der bis jetzt bekannten und bei der Leukämie vorkommenden Leukozytentypen absolut nicht paßten. Es waren das in der Mehrzahl durchwegs gut ausgebildete, nicht-granulaführende, einkernige, fast nacktkernige Zellen, Leukozyten, von verschiedener, meistens aber geringerer Größe, die manchmal einen etwas breiteren Protoplasmasaum, immer aber einen sehr deutlich, aber ganz eigenartig strukturierten Kern hatten. Die Kernstruktur dieser Zellen, wie unsere Beschreibung und auch die Abbildungen aufs deutlichste zeigen, entsprach weder der eines Lymphozyten, noch der einer Übergangszelle, noch der eines Myelozyten oder Myeloblasten. Es ist auch schwer, dieselben mit anderen im Organismus vorkommenden Zellen zu identifizieren — solche Zellen, wie die, die wir hier beschrieben haben, sind bis jetzt dort noch nicht beobachtet worden.

Wir hatten somit hier bei der ersten Blutuntersuchung eine ganz neue unbekannte Zellform des Blutes vor uns, die das ganze

leukämische Blutbild beherrschte und die die Einreihung dieses Falles in eine der bis jetzt bekannten Leukämieformen nur auf Grund dieses Zellbildes und mangels einer Autopsie vorläufig unmöglich machte.

Zwar fanden wir diese Zellen bei der zweiten Blutuntersuchung in bedeutend geringerer Zahl (34 %), während die Mikromyeloblasten in bedeutend größerer Zahl (bis 63,7%) auftraten, und waren deshalb berechtigt den Fall als einen myeloischen aufzufassen, der Charakter aber und die Herkunft der fraglichen Zellen blieb jedoch dadurch sehr wenig aufgeklärt — höchstens könnte man in Anbetracht des Resultates dieser zweiten Blutuntersuchung supponieren, daß diese Zellen ebenfalls myeloischer Natur waren und in gewisser Beziehung zu den Myeloblasten standen.

Was das Verhältnis verschiedener Zellformen dieser Gruppe zueinander betrifft, so möchten wir hier auf die oben beschriebenen und in Taf. II, Nr. 1—4 abgebildeten Zellen aufmerksam machen, die durch ihre Größe, runde oder ovale Gestalt, durch die schöne deutliche Kernstruktur und das sehr gut ausgebildete, nicht schmale, rein basophile Protoplasma besonders hervortraten, und von der ganzen Schar der übrigen, ihnen absolut ähnlichen, Zellen sich deutlich abhoben. Schon diese Eigenschaften, die an die Statur und Habitus der großen Lymphozyten und Myeloblasten erinnerten, schienen dafür zu sprechen, daß diese großen Zellen vielleicht einen besonderen ganz neuen Zellstamm vertreten und daß sie im Verhältnis zu den übrigen ihnen ähnlichen Zellen sich so verhalten, wie beispielsweise die großen rundkernigen Lymphozyten und Myeloblasten zu den kleinen und zu den buchtkernigen, so daß diese großen Zellen somit möglicherweise als tiefer stehende ontogenetische Vorstufen der anderen kleineren und buchtkernigen zu betrachten wären. Für diese Auffassung schienen verschiedene von uns beschriebene und abgebildete Übergangsformen zu sprechen, die von diesen zu den kleineren und zu den polymorphen Zellen hier führten. Diese Übergänge waren so fein und allmählich, daß wir uns schon von jetzt an für berechtigt halten, diese großen Zellen in unseren weiteren Auseinandersetzungen als (vielleicht myeloische) ontogenetisch junge Vorstufen der übrigen kleinen, aber ihnen sonst ähnlichen, zu registrieren, ohne sich einstweilen über deren Artcharakter definitiv zu entscheiden.

Wir verlassen vorläufig diesen Fall, um später zu ihm noch zurückzukehren, und werden versuchen den Charakter, die Herkunft und Stellung dieser fraglichen Zellen durch die Analyse der weiteren von uns beobachteten analogischen Fälle aufzuklären.

Fall II.

K.-J. Nr. 1631. K. U., 14jähriger Gymnasialabiturient. Aufgenommen am 20. II. 1912. Gest. am 23. II. 1912.

Vor 2 Wochen fing Pat. an zu fiebern, die rechte Wange schwoll an; er bekam heftige Zahnschmerzen beiderseitig, weshalb er einen Zahnarzt zuzog, der ihn einem Internisten überwies; letzterer fand überall vergrößerte Drüsen. Pat. klagt über starkes Schwächegefühl, Husten und erschwertes Schlingen. Seit drei Wochen hat er Atembeschwerden. Im 5. Lebensjahre hatte er einen Krupp durchgemacht; von der Kindheit an hat er geschwollene Mandeln.

20. II. Stat. praes. Ernährung dürftig, deutliche Anämie. Temp. 39,4°. Puls 120. Lungengrenzen normal, Inspirium verschärft, diffuses Rasseln beiderseits. Herzdämpfung nicht vergrößert, die Töne sind schwach, aber rein. Die obere Grenze der Leberdämpfung beginnt unter der 6. Rippe, unterer Leberrand deutlich tastbar. Die Milzdämpfung beginnt an der 8. Rippe, die Milz überragt den Rippenbogen um vier Fingerdicke. Foetor ex ore. Tonsillen sind stark geschwollen, berühren sich fast, auf der rechten Tonsille, an der hinteren Hälfte ein schmieriger Belag. Das Zahnfleisch ist in der Gegend der Molare oben und unten stark geschwollen, dem Zahnfleisch haftet ein grauer Belag an.

Sämtliche Lymphdrüsen deutlich geschwollen: die submaxillaren erreichen eine Kirsch- bis Pflaumengröße, die axillaren und inguinalen sind ebenfalls bis Kirschgröße geschwollen. Am Halse sind überall Drüsen von Kirschgröße zu fühlen.

Harn ohne Eiweiß, Urobilin sehr reichlich.

Es wurde unter lokaler Anästhesie ein kleines Stück einer linken Halsdrüse exstirpiert und die Wunde durch Naht verschlossen.

22. II. Starkes Schwächegefühl. Erbrechen. Temp. 39,2—40,0°. Puls 120. Stenotisches Atemgeräusch, durch die stark vergrößerten Mandeln verursacht. Starke Schlingbeschwerden. Sternum beim Beklopfen schmerzhaft.

23. II. Temp. 38,2—38,6°. Mäßiges Nasenbluten. Pat. liegt regungslos; heftige Dyspnöe. Die Tonsillen sind so geschwollen, daß sie den Pharynxeingang vollständig schließen.

Pat. ist um 10 Uhr abends unter Suffokationserscheinungen gestorben. Die Sektion konnte nicht ausgeführt werden.

Die Blutuntersuchung.

20. II. 1912. Erythrozyten 3 200 000, Hämoglobingehalt 48%, Leukozyten 416 000. Am 22. II. wurde die zweite Blutuntersuchung vorgenommen, wobei die Leukozytenzahl ungefähr dieselbe zu sein schien. Der Prozentgehalt verschiedener Leukozytenformen war folgender (vgl. Tab. II).

Tabelle II.

Datum	Leukozyten	Kl. Lymphozyten	Neutroph. Leukozyten	Eosinoph. Leukozyten	Mastzellen	Erythroblasten	Neutroph. Myelozyten	Myeloblasten	Myelogonien
20. II.	416 000	3,85%	4,22%	0,17%	0,02%	0,32%	17,31%	62,31%	11,8%
	Absolute Zahlen	16 016	17 555	1557	83,2	1331	72 009	259 209	49 088
22. II.	s. reichl.	4,56	3.76	0,24	0,08	0,24	12,32	58,4	20,4

Das mikroskopische Bild (vgl. Taf. II). Wie aus der Tabelle ersichtlich, war bei beiden Untersuchungen die Mehrzahl der Leukozyten typische Myeloblasten, und zwar große, mit typischem, blassen, fein granulierten Kern und mehr oder weniger breitem Protoplasma, in dem ersterer exzentrisch lag. Im Protoplasma war die bekannte dunkelrotbraune Granulation sehr selten sichtbar, solche Zellen wurden zusammen mit den Myelozyten, die selten die reife Granulation trugen, gezählt. Eine große Zahl der Myeloblasten hatte Riederkerne, selten waren Mitosen zu sehen. Kleine Myeloblasten waren in nicht spärlicher Zahl vorhanden. Die Neutrophilen gehörten meistens zu der Metamyelozytengruppe, ebenso trugen die Eosinophilen in der Mehrzahl einen Myelozytenkern. Die Erythroblasten waren durchwegs klein (Normoblasten), mit charakteristischem Radkern und polychromatophilem Protoplasma. Mastzellen waren sehr selten zu sehen. Es fanden sich noch kleine Plasmazellen in sehr beschränkter Zahl.

Was die von uns in der Tabelle als Myelogonien rubrizierten Zellen betrifft, so waren das Exemplare, die im allgemeinen sehr ähnlich den dunkelkernigen Zellen vom Fall I waren, sie waren aber selten so schön ausgebildet wie jene (Taf. II, Nr. 7—9, 14—18, 23). Sie fanden sich bei der ersten Untersuchung in bedeutend geringerer Zahl, während bei der zweiten die Zahl derselben sich fast verdoppelte. Der Unterschied betraf an erster Stelle das Protoplasma, das selten gut erhalten und deutlich konturiert war. Meistens fanden sich nur mehr oder weniger deutliche Spuren von ihm, und wenn es in reichlicher Menge vorhanden war, so umgab es den Kern nicht allseitig, auch war es an den Rändern zerfasert (Nr. 9, 15), in Fortsätze ausgezogen, wobei die Kontur der Zelle nicht deutlich zu verfolgen war. In solchen Zellen färbte sich das Protoplasma sehr blaßblau. Was den Kern betrifft, so war er selten rund, meistens aber abgeplattet, drei- bis viereckig, gebuchtet, gewunden und oft sehr bizarr, so daß er dann einem Megakaryozytenkern nicht unähnlich war; der Unterschied bestand nur in der Größe. In manchen Zellen waren auch 2—3 Kerne sichtbar, die dann zum Teil aufeinander lagen und wie Polykaryozyten aussahen. Mitosen fanden sich hier nicht. Die Struktur des Kernes war im allgemeinen ganz dieselbe wie im Fall I, die Chromatinbalken waren aber dicker, oft traten einzelne unter ihnen besonders deutlich hervor (Nr. 16, 17), die hellen Lücken waren überall viel deutlicher zu sehen und schienen sie hier mehr reinweiß; Nukleolen waren in fast sämtlichen Kernen vorhanden, manchmal bis zu 5—6 Stück in einem (Nr. 18). Außerdem fand sich eine beträchtliche Zahl von verdichteten Kernen, die dann nur winzige Spuren von Protoplasma hatten (Nr. 23). Es waren aber auch Zellen mit noch gut erhaltenem Protoplasma zu sehen, wo der

Kern seine grobe Struktur verloren hat, und wo das Chromatin als sehr feines Netz hervortrat, weshalb der Kern sich sehr blaß färbte (Nr. 8). In der Mehrzahl der Zellen fand sich im Protoplasma eine sehr feine, verschieden große, rote, nicht besonders reichliche, unregelmäßig zerstreute Granulation; in manchen Zellen waren außer derselben noch feine, nicht sehr kurze, stäbchenförmige, hellrot gefärbte Gebilde zu sehen, die ganz ähnlich der stäbchenförmigen Granulation, die Auer und Pappenheim in den Myeloblasten beschrieben hatten (Nr. 7, 14, 15), waren.

Was die Größe dieser Zellen betrifft, so waren das meistens größere Exemplare (besonders bei der zweiten Untersuchung); es fanden sich aber auch nicht spärlich kleine, die meistens einen etwas pyknotischen, nackten Kern trugen, in dessen unmittelbarer Nähe dann öfters eine spärliche Zahl von feiner Granula lag.

Blutplättchen waren fast keine zu finden.

Die Triazidfärbung ergab dasselbe Resultat wie in Fall I.

Bei Färbung nach Altmann-Schridde fanden sich in sämtlichen dunkelkernigen Zellen perinukleäre Granula, in den Myeloblasten waren sie nicht immer zu sehen.

Die Oxydasereaktion fiel in bezug auf sämtliche oben beschriebene Zellen negativ aus. Auf Proteolyse konnte nicht untersucht werden.

Epikrise. Zusammenfassend, hatten wir hier eine typische akute Myeloblastenleukämie vor uns, die sämtliche gut bekannte charakteristische Eigenschaften besonders des Blutbildes zeigte. Es ist möglich, daß hier anatomisch eine starke Aggressivität zu finden wäre, wofür die Beschaffenheit der Tonsillen zu sprechen schien. Auch hier fand sich eine große Zahl (bis 20%) von dunkelkernigen Zellen, die meistens größer als die im Fall I gefundenen waren, aber ihnen sonst ganz ähnlich aussahen: dabei aber war ein Teil dieser Zellen nicht so gut erhalten wie dort: die Struktur der Kerne war nicht so fein und deutlich ausgeprägt, sie war viel gröber, oft aber auch verwischt, manche Kerne waren sogar pyknotisch; auf der anderen Seite aber zeigten die Kerne oft ganz bizarre, gewundene, gebogene Formen, und, was besonders auffallend war, viele dieser Zellen zeigten nur Spuren von Protoplasma, das wie abgerissen, abgewischt, abgestreift erschien.

Diese letzteren Zellen, die zum Teil als Zellinvalide imponierten, wurden bis jetzt infolge ihrer Kernstruktur, die als identisch mit der Kernstruktur von Megakaryozyten des Knochenmarks aufgefaßt wurde, als ein zufälliger und belangloser Bestandteil des myelämischen Blutes betrachtet und als Kernfragmente dieser großen Knochenmarkzellen gedeutet.

Da aber hier von diesen Abkömmlingen der Megakaryozyten verschiedene Übergangsformen zu den gut ausgebildeten und ihnen sehr ähnlichen ein- und mehrkernigen Zellen führten, so müssen wir zum Schluß kommen, daß sämtliche diese Zellformen, die gut erhaltenen wie die, die als Zellfragmente imponierten, dann die einkernigen wie die mehrkernigen, einer einzigen Gruppe angehören und zwar der Gruppe der Megakaryozyten.

Wir haben aber schon oben bei der Beschreibung dieser Zellen darauf aufmerksam gemacht, daß diese Zellen mit Megakaryozytenkernen, besonders in den gut erhaltenen Exemplaren vollständig identisch mit den fraglichen Zellen des Falles I waren. Diese Tatsache, die unsere Abbildungen aufs beste bekräftigen, muß ihrerseits zum Schluß führen, daß auch die Zellen vom Fall I ebenfalls den Megakaryozyten angehören, oder vielmehr, daß es Zellen sind, die mit letzteren in bezug auf die Kernstruktur identisch sind und sich nur durch ihre Kernform und besonders durch die Kerngröße unterscheiden. Auf diese Weise müssen wir unseren ersten Fall, besonders auf Grund der ersten Blutuntersuchung, bis auf weiteres, als eine nicht nur myeloische Myeloblastenleukämie, sondern vielmehr und sogar ausschließlich als eine Megakaryozytoidenleukämie mit kleinen Megakaryozyten und den zweiten als eine Myeloblastenleukämie, kombiniert mit starker Megakaryozytoidose auffassen.

Bei dieser obigen Auffassung der Zellen der beiden Fälle als Knochenmarksriesenzellen oder als ihnen homologe Zellen, wirft sich aber eine sehr wichtige Frage auf, deren Lösung für unsere weiteren Ausführungen von weittragender Bedeutung sich herausstellen könnte. Denn während wir den einen Teil der beschriebenen Gebilde des Falles II als Zellfragmente oder Kernfragmente aufzufassen zum Teil vielleicht berechtigt waren, so müßte eine solche Auffassung der Entstehungsweise der Zellen vom Fall I gewisse Bedenken hervorrufen; sind doch diese letzteren im vollen Sinne des Wortes formvollendete, lebens- und vermehrungsfähige (Mitosen) Gebilde mit deutlich ausgebildeter Kernstruktur und vollständig gut erhaltenem Protoplasma, also Zellen, und zwar Blutzellen, weiße Blutzellen, Leukozyten, deren Kernstruktur zwar mit der der Riesenzelle identisch ist, keineswegs aber Fragmente von Megakaryozytenkernen oder von Megakaryozyten selbst. Auf der anderen Seite aber kann man diese Zellen vom Fall I als vollständige, intakte, gut entwickelte und lebensfähige Megakaryozyten auch nicht auffassen, denn unsere bisherigen Kenntnisse von der Form und der Größe der Knochenmarksriesenzellen, die wir Arnold (1) und Schridde (2) verdanken, und die als feststehend bis jetzt zu betrachten

sind (wir werden darüber noch später zu sprechen kommen), lauten dahin, daß diese Zellen zu den größten im Organismus vorkommenden gehören, daß sie immer einen großen, mehr oder weniger gewundenen Kernstab besitzen, der, abgesehen von der Kernstruktur, in seinem ganzen Habitus mit den in Rede stehenden Zellen des Falles I absolut nichts Gemeinsames hat. Die Frage muß also lauten: was für Zellen sind das, die in der Kernstruktur vollständig mit der der Megakaryozyten identisch sind, in ihrem ganzen Habitus aber, besonders aber in bezug auf ihre Größe und Kernform, vollständig von ihnen differieren?

Wir haben schon oben bei der Aufzeichnung des leukozytären Befundes dieser beiden Fälle auf gut ausgebildete Zellen aufmerksam gemacht, die von der Mehrzahl ihnen ähnlichen in bezug auf die Kernform insofern abweichend sich gestalteten, daß letztere nicht rund oder etwas gebuchtet, sondern pluripolar tiefgebuchtet, teilweise gewunden, gebogen sich zeigte (Taf. II, Nr. 16, 17, 18, 20). Solche Kernformen waren nicht nur in den Zellen geringerer Dimension, sondern auch in den sehr großen Exemplaren, besonders im Fall II, zu finden. Diese Zellen unterschieden sich von typischen Megakaryozyten nur durch den geringeren Umfang und Breite ihres Protoplasmasaumes — der Kern war absolut mit dem Kern der letzteren identisch, nicht nur in bezug auf seine oft bizarre Form, sondern auch auf seine Struktur.

Zu diesen Zellen, die schon als typische kleine Megakaryozyten aufgefaßt werden müßten, führten verschiedene allmähliche Übergänge von den großen und kleinen Formen, so daß man in diesen beiden Fällen eine fast kontinuierliche Reihe von Zellen aufstellen könnte, in der jede einzelne von ihrem Nachbar sehr wenig differierte, die erste aber eben unsere fragliche, große oder kleine, rundkernige Zelle war, während die letzte schon als fertiger Megakaryozyt imponierte (vgl. Taf. II). Schon aus diesem Grunde müssen wir die von uns im Blute akuter Leukämie zum erstenmal beobachteten und von niemand bis jetzt beschriebenen Zellen der beiden Fälle und besonders diejenigen vom Fall I, die in Form verschieden großer, einkerniger Zellen mit Megakaryozytenkern auftraten und deutliche Übergänge zu typischen Megakaryozyten aufwiesen, nicht als Fragmente oder Abkömmlinge letzterer auffassen, sondern als selbständige Zellen mit Megakaryozytenkern, die durch den Prozeß der allmählichen Kernpolymorphose und Chromatinvermehrung zu Megakaryozyten heranwachsen; also nicht diese Zellen entstehen aus Megakaryozyten, nicht der Megakaryozyt ist die Mutterzelle unserer Zellen, sondern umgekehrt: unsere Zellen sind die Mutterzellen von Megakaryozyten, eben

unsere Zellen wachsen in ihrer weiteren Entwicklung und Reifung zu Megakaryozyten heran.

Gegenüber dieser unseren Auffassung von dem Entwicklungsgange der Megakaryozyten aus unserer Zelle könnte der Einwand erhoben werden, daß sich dieser Vorgang in umgekehrter Richtung abspielt, und zwar, daß der Megakaryozyt sich allmählich oder direkt durch Abschnürung oder Mitose in unsere Zelle verwandelt, — eine Vermutung, die übrigens schon u. a. Saxer ausgesprochen hat. Wir haben aber diesen Einwand in allen seinen Details und Konsequenzen erwogen und sind zum Schluß gekommen, daß er nicht stichhaltig ist; die Gründe dafür können wir aber erst nach der Anführung unseres ganzen Tatsachenmaterials und erst nach Berücksichtigung der Literatur der Frage anführen.

Fall III.

K.-J. Nr. 3954. A. D., 49jähriger Kaufmann. Aufgenommen am 24. V. 1912, gest. am 28. V. 1912.

Pat. klagt über Leibschmerzen, besonders links, über Anschwellung des Leibes, Schwächegefühl und Appetitlosigkeit. Die Krankheit dauert seit Juli 1911, obwohl er schon ein halbes Jahr früher den Appetit verlor und blaß und mager wurde. Es stellten sich dann Leibschmerzen ein, der Leibumfang wurde größer. Pat. hatte damals in der linken Bauchseite eine harte Geschwulst bemerkt. Er ging nach Königsberg, wo er bestrahlt wurde (Klinik von Prof. Lichtheim), worauf er sich bedeutend wohler fühlte. Vor 8 Wochen trat eine Verschlimmerung ein: es stellte sich Fieber ein, der Leib schwoll an, es traten dort Schmerzen auf. Vor einer Woche fing Pat. an zu brechen, die Schmerzen steigerten sich bedeutend, es traten heftige Schweiße und leichtes Hüsteln auf. Vor 8 Jahren hatte er mehrere Tage lang Durchfälle; in den letzten Wochen muß Pat. häufiger als sonst Urin lassen. Pat. war überhaupt sehr schwächlich und litt viel an Kopfschmerzen. Die Familie ist gesund, die Frau hat nie abortiert.

25. V. Stat. praes. Pat. ist dürftig ernährt, blaß. Puls 132. Temp. gestern abends 38,4, heute 37,2—38,0°; Lungen- und Herzbefund normal. Leberdämpfung beginnt unterhalb der 5. Rippe. Obere Milzdämpfungsgrenze an der 7. Rippe. Leib bedeutend geschwollen und schmerzhaft. Die Milz ist beträchtlich vergrößert; sie reicht bis zur Spina ilei ant. sup. und überragt die Mittellinie um zwei Fingerdicken. Sie ist sehr schmerzhaft. Leber überragt den Rippenbogen um drei Querfinger. Lymphdrüsen nirgends vergrößert. Rachen und Zahnfleisch normal, blaß. Geringe Beinödeme. Harn ohne Eiweiß. Im Sediment spärliche hyaline Zylinder. Urobilingehalt reichlich.

Verlauf. Pat. fühlt sich sehr elend; fiebert fortwährend (38,4). Am 27. V. stellte sich heftige Diarrhöe mit Tenesmen ein. Pat. starb am 27. V. um $2^1/_2$ Uhr nachts.

Die Sektion wurde am 28. V. um 11 Uhr vormittags (8 Stunden post mortem) ausgeführt.

Sektionsprotokoll (auszugsweise): Im linken Pleuraraum eine geringe Menge Transsudatflüssigkeit. Die Lungengefäße stark mit weißlich rotem Blute überfüllt. Rechte Lunge adhärent. Herzumfang in allen Dimensionen vergrößert, Klappenapparat intakt.

Leberumfang stark vergrößert, Gewicht der Leber 2950 g, die Farbe gelb rötlich mit deutlichen erweiterten Venen. Auf dem Durchschnitt tritt die Struktur deutlich auf. Lymphomatöse Einlagerungen sind nicht sichtbar.

Die Milz reicht bis zur Fossa iliaca und weist an ihrem medialen Rande zwei Inzisuren auf. Gewicht 1800 g. An der Oberfläche hat sie eine gelblich-rötliche Farbe. Am unteren Pol findet sich ein gelber runder Fleck von 10 cm Durchmesser. Die Konsistenz der Milz fühlt sich hier sehr weich an. Auf dem Durchschnitte erscheint sie hellrot, sehr weich, fast zerfließlich; unter dem gelben Fleck ist die Konsistenz fast flüssig, rahmartig. Die Struktur der Milz ist vollständig verwischt.

Magen und Dünndarm normal, die Follikeln sind nicht geschwollen. Die Schleimhaut des Kolon ist mit dickem Schleim bedeckt, gerötet, mit Blutaustritten besät, die Gefäße stark injiziert. Pankreas normal. Die Nieren sind etwas vergrößert, auf dem Durchschnitt trüb. Pyramidengrenzen verwischt.

Die bronchialen Drüsen mäßig vergrößert, schwarz, die Retroperitonealdrüsen deutlich in einem pfirsichgroßen Paket vergrößert, auf dem Durschschnitt blaßrosa, weich, fast zerfließlich. Am Milzhilus finden sich mehrere kirschgroße Drüsen. Andere Drüsen nicht vergrößert.

Knochenmark vom rechten Femur graurot, von vermehrter Konsistenz. Knochenschale nicht verdickt.

Blutuntersuchung.

Vergleichshalber führen wir hier zunächst manche Daten, die an der Königsberger Medizinischen Klinik erhoben wurden.

Am 30. IX. 1911 wurde bei dem Pat. eine sehr große Milz konstatiert. Die Blutverhältnisse waren folgende:

Erythrozyten 2 380 000, Hämoglobingehalt 48%, Leukozyten 170 000 und nach 10 Tagen 236 000. Das Verhältnis der verschiedenen Leukozytenformen war folgendes (wir führen nur die wichtigsten Leukozytenformen an):

kleine Lymphozyten	1,7%
Neutrophile polymorphkernige	59,5%
Myelozyten	19,0%
Eosinophile	6,8%
Mastzellen	6,9%
Myeloblasten	5,9%

Spärliche Normoblasten.

Pat. wurde jeden Tag bestrahlt. Bei der Entlassung aus der Klinik am 18. XI. 1912 fand sich die Milz bedeutend verkleinert, der Blutstatus war folgender:

Erythrozyten	3 130 000
Hämoglobin	59 %

Leukozyten 4000 und zwar:

Lymphozyten	9,0%
Polynukleäre neutrophile	79,0%
Myelozyten	0,5%
Eosinophile	6,5%
Mastzellen	1,5%
Myeloblasten	1,5%

Was das Resultat unserer Blutuntersuchung betrifft, so haben wir folgende Daten erhoben (es konnte das Blut nur einmal untersucht werden).

25. V. Erythrozyten 2500000, Hämoglobin 30%, Leukozyten 525000. Unter diesen waren:

Myeloblasten	42,0%
Kleine Lymphozyten	1,5%
Eosinophile	0,8%
Mastzellen	9,2%
Neutrophile Myelozyten	19,5%
Neutrophile polymorphkernige	20,0%
Erythroblasten	0,2%
Myelogonien	6,8%

Was die Myeloblasten betrifft, so waren das in der Mehrzahl prächtig ausgebildete, große Exemplare, mit typischem, großen, runden, fein struktuierten Kern, der deutliche blaue Nukleolen aufwies, und mäßig breitem, stark basophilen Protoplasma, im letzteren fand sich öfters die bekannte azurophile Granulation; solche Zellen wurden den Myelozyten zugezählt. Die Mastzellen gehörten in der Mehrzahl der Myelozytengruppe an.

Außer diesen, für die Myelose charakteristischen Zellformen, fand sich noch 6,8% Zellen, die wir als Myelogonien bezeichneten und die ganz ähnlich den dunkelkernigen Zellen vom Fall I und II glichen. Es waren das meistens große Exemplare mit deutlicher Kernstruktur und mäßig breitem Protoplasmasaum, das manchmal teilweise azidophil erschien (Taf. II, Nr. 11).

Außer diesen gut ausgebildeten Exemplaren fanden sich noch Zellen, deren Kernstruktur etwas verschwommen aussah, so daß man das Chromatinnetz nicht deutlich wahrnehmen konnte; es blieben meistens nur Spuren von ihm in Form mehr oder weniger kurzer Streifen: der ganze Kern sah wie granuliert aus — immer aber waren in ihm 3—4 große Nukleolen sichtbar. Solche Zellen erschienen manchmal auch nacktkernig, ohne Spur von Protoplasma; der Rand dieser Kerne war dabei aufgefasert und sogar in Form langer, feiner Fibrillen ausgezogen (Quetschprodukte). (Fig. II Nr. 33). Die so beschaffenen Zellen schienen der Degeneration, der Atrophie zu verfallen. Große ovale Zellen mit schön ausgebildetem, basophilen Protoplasma haben wir hier vermißt, ebenfalls fanden sich keine Mitosen.

Eine Granulation war in diesen Zellen nicht wahrzunehmen.

Auf Proteolyse wurde nicht geprüft. Die Oxydasereaktion fiel in der Mehrzahl der Myeloblasten positiv, in den Myelogonien negativ aus; ebenfalls negativ war das Ergebnis der Prüfung auf Guajakreaktion.

Epikrise. Dieser Fall, der anfangs als typische myeloische Leukämie verlief, überging vor dem Tode in eine Myeloblastenleukämie mit etwas abweichendem Blutbefund, insofern, als hier die Mastzellenzahl, im Gegensatz zu früheren Befunden, beträchtlich vergrößert war. Aber auch hier fanden wir, außer Myelozyten, neutrophilen Polymorphkernigen und zahlreichen Myeloblasten, noch unsere Zellen, aber im Verhältnis zu den früheren Fällen in bedeutend geringerer Zahl. Ihren Habitus haben wir eben beschrieben, hier möchten wir nur auf den Umstand hinweisen, daß diese Zellen, obwohl sie öfters Degenerationszeichen aufwiesen, doch in der Mehrzahl absolut identisch mit den Zellen vom Fall I und II waren und manchmal ebenfalls als typische, vielleicht leicht lädierbare Zellen imponierten.

Fall IV[1]).

K.-J. Nr. 6583. B. A., 54jähriger Kaufmann. Aufgenommen am 27. VIII. 1912, gest. am 19. X. 1912.

Seit 3 Monaten Fieber, Abgeschlagenheit und Milzvergrößerung. In den letzten 2 Wochen heftige Kopfschmerzen, Schwindelgefühl beim Gehen und Knöchelödeme. Vor 5 Wochen befand er sich 2 Wochen lang im Krankenhause der jüdischen Gemeinde in Wien (Prof. Braun). Laut brieflicher Mitteilung war bei dem Pat. eine „myeloide Leukämie" konstatiert. Im 15. Lebensjahre Malaria.

28. VIII. Stat. praes. Gut genährter, robuster Mann. Anämie der Haut und der Schleimhäute. Mund und Rachen normal. An den hinteren Thoraxpartien zahlreiche feuchte Rasselgeräusche. An der Herzspitze systolisches Geräusch. Akzentuation des zweiten Pulmonaltones. Puls 90. Die Milzdämpfung beginnt an der 8. Rippe; die Milz überragt den Rippenbogen um 8 cm. Leber stark vergrößert und überragt den Rippenbogen um starke Handbreite. Nur die inguinalen und kruralen Lymphdrüsen sind mäßig vergrößert. Harn ohne Eiweiß. Urobilingehalt stark. Temp. subfebril. Am Augenhintergrund beiderseits zahlreiche Blutextravasate mit weißem zentralen Fleck in der Mitte.

Pat. bekam Benzol innerlich mit Intervallen bis zum 8. X. Von jetzt an wurde er mit Röntgenstrahlen behandelt. Der Zustand besserte sich aber nicht. Er fieberte fast fortwährend, manchmal bis 38,8, meistens aber bis 38,0° und schwitzte stark. Der Umfang der Milz und der Leber blieb unbeeinflußt. Pat. fühlte sich immer elender, es traten stationäre Beinödeme, Petechien und Suggillationen auf, es entwickelte sich eine bedeutende Anämie; in den letzten Tagen wurde Pat. somnolent. In diesem Zustande wurde er von seiner Frau nach Hause transportiert, wo er am 19. X. starb. Die Sektion konnte nicht ausgeführt werden.

Blutuntersuchung.

29. VIII. Erythrozyten 3 800 000, Hämoglobin 50% (vor dem Tode — 2 500 000 Hmgl. 30%), Leukozyten 600 000.

---

[1]) Dieser Fall wurde von uns in der Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 10 (Fall I) unter besonderer Berücksichtigung der Benzoltherapie beschrieben. Wir verweisen deshalb in bezug auf manche Details, die wir jetzt nicht anführen, auf diese Arbeit (8).

Das mikroskopische Bild war folgendes (vgl. Tab. III u. IV und Taf. II, III u. IV).

Tabelle III (die Zahlen bei den Leukozytenformen bedeuten Prozente)

Datum	29. VIII.	2. IX.	6. IX.	17. IX.	27. IX.	7. X.	16. X.
Leukozyten	600 000	—	—	408 000	502 000	593 000	216 000
Kl. Lymphozyt.	0,90	1,60	—	0,70	0,40	0,32	1,10
Neutrophile Leukozyten	1,45	1,60	1,44	3,00	1,60	2,24	4,90
Eosinophile	0,20	1,15	0,32	0,20	0,24	—	0,10
Mastzellen	—	—	—	—	s. spärl.	0,08	s. spärl.
Normoblasten	s. spärl.	s. spärl.	0,08	—	,,	0,08	,,
Neutrophile Myelozyten	—	—	0,08	—	0,40	0,08	1,30
Myeloblasten	92,25	93,05	56,96	79,60	68,72	74,40	84,00
Myelogonien	5,20	3,60	41,12	16,50	28,64	22,80	5,2

Tabelle IV (absolute Zahlen im Kubikmillimeter).

Datum	29. VIII.	17. IX.	27. IX.	7. X.	16. X.
Kleine Lymphozyten	5 400	2 856	2 008	1 898	2 376
Neutrophile Leukozyten	8 700	12 240	8 032	13 283	10 584
Eosinophile Leukozyten	1 200	816	1 204	—	216
Mastzellen				474	
Normoblasten				474	7 344
Neutrophile Myelozyten			2 008	474	2 808
Myeloblasten	**553 500**	324 768	344 974	441 192	181 440
Myelogonien	31 200	67 320	**143 773**	125 204	11 232

Bei den ersten sechs Untersuchungen (Taf. III) fand sich im Blute eine Zellform vorherrschend, die auf den ersten Blick als Myeloblast aufgefaßt werden könnte, die aber in ihrem ganzen Habitus mehrere Abweichungen von dem Typ dieser Zellart zeigte. Die Abweichung bestand in der Struktur des Kerns und in der Beschaffenheit des Protoplasmas. Was den Kern betrifft, so konnte man in ihm keine deutliche Struktur wahrnehmen, man sah nur eine äußerst dichte undeutliche Granulierung auf hellem Grund, wodurch der Kern sehr blaß und matt aussah. Diese Blaßkernigkeit hing hier nicht von der Farblösung ab, denn sogar eine sehr protrahierte Giemsafärbung vermochte nicht den Kern dunkler zu färben.

In manchen Kernen traten noch dazu verwischte dunkelrote Flecken oder Streifen, die mit hellen, sehr blaß gefärbten Flächen untermischt waren, wodurch die Ähnlichkeit mit einem Lymphozytenkern hervorgerufen wurde. Deutliche Kernkörperchen waren äußerst selten zu sehen. Wenn schon diese Kernbeschaffenheit an die eines Myeloblasten

etwas, aber wenig erinnerte, so machte die im Protoplasma sämtlicher Zellen vorhandene Granulation stutzig. Sie glich eher der Granulation von Lymphozyten, noch eher aber der der Übergangszellen Ehrlichs, am wenigsten aber der Granulation von Myeloblasten. Sie war äußerst fein, von dunkelroter Farbe, manchmal aber auch hellrot und etwas größer als jene, im allgemeinen aber war sie sehr klein und lag im Protoplasma lose zerstreut. Erst bei der letzten Untersuchung (16. X) konnten diese Zellen mit Bestimmtheit als Myeloblasten rekognosziert werden, da sie dann fast sämtlich die typische Kernstruktur der Myeloblasten trugen und deutliche Nukleolen hatten; die Granulation blieb aber ganz dieselbe wie früher, obwohl sie etwas seltener auftrat (vgl. Taf. IV).

Myeloblasten mit dunkelroter, grober Granulation haben wir sehr selten gesehen, meistens nur in den letzten Tagen; wir haben sie den Myelozyten zugezählt.

Die Mehrzahl dieser Myeloblasten war sehr groß, ihre Form selten rund, meistens etwas abgeplattet, drei- und viereckig. Der große Kern lag meist exzentrisch, seine Form war ebenfalls selten rund, in der Mehrzahl länglich ovoid, abgeplattet, gebuchtet, riederförmig (Taf. III, Mb^2 unten). In manchen waren 2, 3 bis 4 Kerne zu sehen, sie hatten dann verschiedene unregelmäßige Formen (Taf. III, Mb^2 oben). Karyokinese war in den großen Myeloblasten sehr häufig zu sehen (Taf. III u. IV, Mb^1).

Was das Protoplasma betrifft, so war es immer reichlich vorhanden, meistens nur einseitig, zeigte selten eine deutliche Struktur und war mit der oben besprochenen Granulation bedeckt. Außer diesen großen Zellen waren auch in großer Zahl viel kleinere vorhanden; sie waren im ganzen den großen ähnlich, nur der Kern zeigte hier keine Polymorphie — er war immer rund oder oval. Am letzten Untersuchungstage (Taf. IV) hatten wir ein reines Myeloblastenbild vor uns, die Mehrzahl der Myeloblasten war aber nicht so groß wie früher, es fanden sich kleinere Exemplare sehr reichlich, sie waren aber, obwohl sie in bezug auf den Kern sehr den Zellen der vorigen Tage ähnlich waren, viel deutlicher als solche erkennbar. Riederkerne waren seltener zu sehen, es fanden sich aber auch mehrkernige Zellen (Mb^1). Das Protoplasma war hier auch schmäler, es trug aber dieselbe oben beschriebene Granulation.

Es fanden sich in diesem Blute noch Myelozyten in äußerst spärlicher Zahl (nur vor dem Tode waren sie etwas reichlicher), dann polymorphe Neutrophile (auch in den letzten Tagen etwas reichlicher), spärliche kleine Lymphozyten, Eosinophile und sehr selten Mastzellen. In den letzten Tagen erschienen Normoblasten in etwas reichlicher Zahl.

Außer diesen Zellen fand sich auch noch eine Zellart, die in verschiedenen Tagen verschieden reichlich auftrat; und zwar am Anfang der Beobachtung fand sie sich in geringer Zahl (bis 5%), bei der dritten Untersuchung aber stieg ihre Zahl bis auf über 40%, sie zeigte dann Schwankungen (28 und 22%), und fiel vor dem Tode des Pat. wieder auf 5% herunter. Es waren das im allgemeinen ganz dieselben dunkelkernigen Zellen, die wir im Fall II und III gesehen hatten und die auch sehr ähnlich den entsprechenden Zellen vom Fall I waren (vgl. Taf. II u. III).

Zunächst waren das sehr große Zellen mit einem sehr großen, unregelmäßig runden Kern und schmalem Protoplasma. Der Kern hatte eine deutlich retikuläre Struktur mit dicken Chromatinauflagerungen in Form von Balken und manchmal mehrere Nukleolen; letztere waren in diesem Fall überhaupt selten zu sehen. Diese großen Zellen fanden sich besonders reichlich in den Tagen, wo die Gesamtzahl der Zellen dieser Gruppe nicht besonders reichlich war. Der Kern fand sich hier nicht selten in mitotischer Teilung (Nr. 40); auch waren Zellen mit 2 und 3 bis 6 Kernen zu sehen, die aufeinanderlagen (Nr. 42). Eine große Zahl von Kernen war auch tief gebuchtet, gewunden und Megakaryozytenkernen ähnlich (Nr. 19). Nicht immer aber war die Kernstruktur deutlich wahrzunehmen, es fand sich nämlich eine große Zahl von Kernen (meistens in den letzten Tagen), die ein klumpiges Chromatin aufwiesen, zwischen welchem nur die hellen Lücken deutlich auftraten und die Zelle zu rekognoszieren erlaubten. Mehrfach waren die Kerne so pyknotisch (Nr. 25—27), nukleolenlos und von so undeutlicher Struktur, daß man sie nur an den Übergangsformen zu diesen erkennen konnte. Solche Kerne hatten dann schon keine runde Form, sondern eine mehr ausgezogene, spindelförmige (Nr. 27). In diesem Zustande fand sich ein Teil der sehr zahlreichen kleineren Formen (Nr. 21, 24) von etwa Lymphozytengröße, die großen nur dann, wenn sie eine stark gewundene Form annahmen. In einer kleinen Zahl von Zellen waren die Kerne viel blässer, die Struktur war verwischt, sie glich mehr einem Myeloblastenkern, so daß es manchmal schwer war, eine solche Zelle zu erkennen (Nr. 10).

Was das Protoplasma betrifft, so war es nur in einer geringen Zahl von Zellen deutlich ausgebildet und gut konturiert (Taf. III, M° unten), in den großen Zellen war es überhaupt nie breit und umgab den Kern meistens nur an einer Seite. Besonders schön war das Protoplasma in den Zellen ausgebildet, die in mitotischer Teilung begriffen waren. In der Mehrzahl der Zellen aber war es nicht gut konturiert, seine Grenzen waren etwas verschwommen (Taf. II, Nr. 5), manchmal sogar zerfasert (Nr. 19); es schien, als ob das früher vorhandene Protoplasma durch irgendwelche Eingriffe verloren ge-

gangen ist. Nur in einer sehr beschränkten Zahl von kleinkernigen Zellen war das Protoplasma sehr reichlich und deutlich konturiert; eine solche Zelle erinnerte dann an eine Plasmazelle, besonders noch dadurch, daß der Kern hier exzentrisch lag und das Protoplasma stark basophil war (Nr. 24). Aber auch in den kleinen Exemplaren fand es sich öfters nur in Spuren (Nr. 25, 26). Außerdem waren noch Zellen mit stark pyknotischen Kernen zu sehen, die teilweise von einem gut ausgebildeten Protoplasma umgeben waren (Nr. 27).

Was die Beschaffenheit des letzteren betrifft, so war es fast immer mäßig basophil, aber in manchen Zellen zeigte es teilweise neutrophile oder azidophile Eigenschaften (Nr. 5, 10). In den letzten Tagen waren die großen Zellen seltener zu treffen; die kleinen hatten meistens einen pyknotischen Kern.

Einen fast konstanten Befund bot in sämtlichen diesen Zellen das Auftreten im Protoplasma einer Granulation, die zum Teil identisch mit der im Fall I und II beschriebenen (Nr. 42), zum Teil aber, und zwar in der Mehrzahl der Zellen, viel feiner als diese war (Nr. 5, 21). Die Farbe der Granulation war eine intensivrote, sie war nicht dicht und lag über das ganze Protoplasma zerstreut. Ihre Zahl war sehr verschieden: in manchen Zellen war sie sehr reichlich, in manchen aber waren nur vereinzelte und dann sehr feine Granula sichtbar (Taf. III). Letztere fanden sich im Protoplasma auch während der verschiedenen Stadien der Mitose (Taf. II, Nr. 36) und zwar auf großer Fläche zerstreut (Nr. 40) und ebenso wie im Fall I auch in den mehrkernigen Zellen (Nr. 42). Öfters fand sich die Granulation in der Nähe vom Kern, während vom Protoplasma manchmal keine Spur wahrzunehmen war, man sah sie auch im Protoplasma der Zellen, die einen stark pyknotischen Kern hatten. In der Mehrzahl der Zellen, die einen atrophischen, oben beschriebenen, manchmal aber einen gut erhaltenen Kern hatten, sah man ein blau oder violett gefärbtes Protoplasma mit Körner von verschiedener Größe bedeckt, die sich in den ausgezogenen Protoplasmafortsätzen in reichlicher Zahl sammelten und die identisch mit der in der Nachbarschaft liegenden Körnung der Blutplättchenhaufen zu sein schienen (Nr. 10). Das Bild erinnerte an die Bilder von Wright und Ogata, die eine ähnliche Erscheinung in den Megakaryozyten als den Beginn der Entstehung der Blutplättchen festgestellt hatten.

Blutplättchen wurden in sehr spärlicher Zahl gefunden.

Bei Triazidfärbung erschien ein Teil der Myeloblasten charakteristisch gefärbt und zwar war der Kern düsterblau, das Protoplasma dunkelorange. Manche Kerne aber färbten sich reinblau, während das Protoplasma sich überhaupt sehr schwer färbte. In keinem

einzigen Myeloblasten konnten wir bei dieser Färbung neutrophile Granula finden, während die Zahl der Myelozyten hier derjenigen bei unserer und Giemsafärbung vorgefundenen vollständig entsprach. Dieser Umstand deutete darauf hin, daß die von uns in den Myeloblasten oben beschriebene Granulation mit der neutrophilen nichts Gemeinsames hatte.

Bei der Färbung nach Altmann-Schridde und Freifeld fanden sich in vielen Myeloblasten Granula, die nicht perinukleär, sondern zerstreut im Protoplasma lagen, auch waren sie öfters verklumpt. Was die Myelogonien betrifft, so fanden sich hier in der Mehrzahl derselben deutliche, etwas hellere perinukleäre Granula, die aber auch im ganzen Protoplasma zu finden waren.

Wir haben das Blut dieses Pat. auf die Guajakreaktion der Leukozyten mehrmals geprüft, es trat immer eine nur sehr schwache Bläuung ein, die in keinem Verhältnis zu der der gewöhnlichen Myelose war. Auch war das Ergebnis der Prüfung auf Proteolyse ein fast negatives, es entstand eine sehr flache, kaum wahrnehmbare Delle. Die Indophenolblaureaktion fiel in einer großen Zahl der Myeloblasten deutlich positiv aus, in den Myelogonien war sie negativ ausgefallen.

Epikrise. Dieser Fall, der ebenso wie der erste, nicht zur Sektion kam, und der jedenfalls als eine subakute, reine (ohne Beimischung von anderen myeloischen Zellen) Myeloblastenleukämie gelten mußte, gehört zu den seltenen, bis jetzt wenig bekannten Leukämieformen. Einen ähnlichen, aber mikroskopisch nicht so reinen Fall, haben wir (7) im Jahre 1910 beschrieben und werden später noch über ihn zu sprechen haben, da er mehrere gemeinsame Eigenschaften mit unseren Fällen hatte. Der eben beschriebene Fall zeichnete sich aber noch durch zwei Umstände aus: 1. zeigten die Myeloblasten manche Abweichungen in der Beschaffenheit des Kerns und der Granula, auf die wir später noch separat eingehen — und 2. traten hier zeitweise die schon in vorigen Fällen beschriebenen Zellen in ungeheurer Zahl auf (40%).

Die hier vorgefundenen Myelogonien zeichneten sich, wie wir gesehen haben, durch ihre oft sehr bedeutende Dimension aus. Sie übertrafen öfters an Größe die von uns im Fall I als große Vorstufen beschriebenen Zellen, beträchtlich; im übrigen waren sie mit ihnen identisch, ein Unterschied bestand nur in der Kontur der Zellen, die selten ganz rund war, und im Protoplasma, das selten so schön und deutlich entwickelt war und sehr oft eine azurophile Körnung aufwies, die wir eingehend beschrieben haben und über die wir unten noch sprechen werden. Aber auch die Kernstruktur war öfters nicht so schön ausgeprägt, viele Kerne zeigten dickere Chromatinbalken und verschiedene Übergänge zur Pyknose.

Außer diesen großen Zellen fanden sich noch in verhältnismäßig reichlicher Zahl: 1. Zellen, die deutlich gebogene, gewundene, fast megakaryozytenähnliche Kerne hatten und die ganz ähnlich denen vom Fall II aussahen und 2. gut entwickelte Zellen, die nicht nur einen, sondern mehrere (bis 6) große Kerne von typischer Struktur aufwiesen, also mehrkernige Zellen von dem allgemeinen Charakter der Megakaryozyten, also typische Polykaryozyten, die somit mit den Megakaryozyten verwandt erschienen, 3. kleinere Exemplare mit deutlich ausgebildeten Kernen und einem mehr oder weniger deutlich wahrnehmbaren Protoplasma, das allerdings selten die ganze Peripherie des Kerns umgab — also Zellen, die ganz denen vom Fall I glichen, also keineswegs Zellfragmente.

Hervorheben möchten wir noch, daß in den Tagen, wo wir die Myelogonien in verhältnismäßig spärlicher Zahl angetroffen haben, diese gut ausgebildet waren, ja noch mehr, gerade hier fanden wir zahlreiche Exemplare derselben im Stadium der Mitose und, was besonders wichtig zu sein scheint, nicht nur große, mehrkernige Zellen, sondern die früher von uns im Fall I beschriebenen, sehr großen Zellen mit gut konturiertem, stark basophilen Protoplasma, die wir als Vorstufen, Mutterzellen der übrigen kleineren bezeichnen zu müssen glaubten.

Wir hatten also auch hier eine vielleicht noch vollständiger geschlossene Kette von Zellen vor uns, die ebenfalls, wie im Fall I und II, einerseits allmähliche Übergänge von der großen Mutterzelle zu den kleinen Zellen aufwies, auf der anderen Seite aber auch Übergänge von jener zu den typischen nicht nur Mega-, sondern auch Polykaryozyten. Bei dieser Gelegenheit hat es sich herausgestellt, daß sämtliche hier wie dort gefundenen Zellen, so gut die großen, wie die kleinen, die mehrkernigen, wie die polymorphkernigen absolut identische Zellen waren, die sich nur durch die Größe, Form, das Alter und die Zahl der Kerne voneinander unterschieden, während die Kernstruktur, der Schriddesche Zellwappen, bei allen diesen Zellformen im allgemeinen absolut identisch war und der Struktur des Megakaryozytenkerns entsprach. Diese Identität äußerte sich noch besonders im konstanten Auftreten im Protoplasma sämtlicher dieser Zellformen einer Granulation, die verschiedene Größe aufwies und sich nach Romanowski rot färbte.

Wir müssen somit zum Schluß kommen, daß die drei verschieden aussehenden Zellen: die großen dunkelkernigen Zellen, der Polykaryozyt und der Megakaryozyt als artgleiche Zellen aufzufassen seien, die sich in demselben Verhältnis zueinander befinden, wie z. B. der einkernige Myeloblast zu dem zwei- oder dreikernigen oder zum riederkernigen. Auf diese Weise muß der Begriff Megakaryozyt in eine ganze Reihe von Zellformen auf-

gelöst werden, die gewiß nur verschiedene Entwicklungsstadien einer einzigen großen Zelle darstellen, die einen Megaryozytenkern trägt und öfters azurophile Granula aufweist.

Wir hatten somit auch in diesem Falle eine Myeloblastenleukämie vor uns, die in ihrem Verlaufe mit beträchtlicher Megakaryozytoidose kombiniert war, also graduell hinter dem Fall I stand, aber im allgemeinen mit ihm in bezug auf den Blutbefund identisch zu sein schien.

Fall V.

K.-J. Nr. 7122. R. R., 43jährige Frau. Aufgenommen am 19. IX. 1912, gest. am 24. IX. 1912.

Pat. wurde wegen eines Blutausschlages auf die dermatologische Abteilung aufgenommen, aber sofort in unsere Abteilung transferiert. Pat. bekam vor zwei Wochen Halsschmerzen, die ihr noch jetzt das Schlucken erschweren; zu gleicher Zeit wurde sie stark blaß, matt und es zeigten sich Blutaustritte am ganzen Körper. Fieber sollte nicht vorhanden gewesen sein. Vor 20 Jahren Typhus, sonst war sie immer gesund. Sie hat 6 gesunde Kinder und nach der Heirat einmal abortiert.

20. IX. Stat. praes. Stark abgemagerte, sehr anämische Frau. Temp. 39,8°. Puls 110. Die ganze Körperhaut ist überall mit dicht stehenden Petechien von verschiedener Größe bedeckt. Keine Ödeme. In den hinteren Thoraxpartien trockenes Rasseln. Umfang der Herzdämpfung nicht vergrößert; am Apex ein systolisches Geräusch, 2. Pulmonalton akzentuiert. Leberdämpfung beginnt an der 6. Rippe, Leberrand nicht fühlbar; Milzdämpfung beginnt an der 9. Rippe, der untere Milzpol ist unter dem Rippenbogen deutlich fühlbar.

Sämtliche Lymphdrüsen geschwollen und zwar: die rechten submaxillaren und die in der Regio nuchae sind pflaumengroß, die linken submaxillaren und die axillaren kirschgroß, die supraklavikularen und die inguinalen sind erbsengroß. Foetor ex ore. Die Zahnfleischschleimhaut ist stark geschwollen, lividrot, teilweise exulzeriert, blutet schwach. Die Schleimhaut des weichen Gaumens und des Pharynx ist stark hyperämisch, auf der rechten, stark vergrößerten Tonsille ein Geschwür mit grauem, schmierigen Belag. Harn ohne Eiweiß, ist stark urobilinhaltig. Keine Diazoreaktion.

Während der kurzen Beobachtungszeit verschlimmerte sich der Zustand der Pat. bedeutend; sie fieberte fortwährend stark (bis 40°); die Schlingbeschwerden steigerten sich so, daß die Pat. nichts zu sich nehmen konnte; sie bekam Diarrhöe. Es stellte sich Dyspnöe ein und Zyanose, der Puls stieg auf 132. Pat. wurde somnolent und starb am 24. IX. um 1 Uhr nachmittags.

Die Sektion wurde am 25. IX. um 11 Uhr vormittags ausgeführt.

Sektionsprotokoll (auszugsweise): Lungen stark hyperämiert, ödematös. Thymusreste nicht vorhanden. Thyreoidea blaß. Herz normal. Die Hilusdrüsen deutlich vergrößert. Die Halsdrüsen stark vergrößert, nicht untereinander verwachsen, auf dem Durchschnitt feucht, von grauweißer Farbe.

Milz dreifach vergrößert, ist auf dem Durchschnitt hellrot, ohne deutliche Struktur, Konsistenz hart; am Hilus eine kirschrote Nebenmilz und mehrere erbsengroße Drüsen.

Leber etwas vergrößert, gelbbraun, hart, Struktur etwas verwischt. Beide Nieren von normaler Größe, die Kapsel leicht abziehbar, auf der Oberfläche rot gesprenkelt, auf der Durchschnittsoberfläche in der Rinde zahlreiche, weiß-

lich grau konfluierende Streifen und Flecken. Pankreas, Magen und Darm ohne Veränderungen, die Follikeln treten nicht deutlich hervor.

Die Drüsen am Leberhilus stark bis zu Pflaumengröße geschwollen; hinter dem Coecum ein Paket erbsengroßer Drüsen; am Radix mesenterii ein Paket von mehreren kirschgroßen Drüsen; sämtliche Drüsen auf dem Durchschnitt feucht, blaßgrau.

Knochenmark der rechten Tibia blaßrot, massenhaft mit Knochenbälkchen durchsetzt.

Blutuntersuchung.

Die am 20. IX. ausgeführte (einzige) Blutuntersuchung ergab folgendes Resultat. Erythrozyten 2 900 000. Hämoglobingehalt 28 %; Leukozyten 101 000. Die Verhältniszahlen der Leukozytenformen waren:

kleine Lymphozyten	8,7 %
Neutrophile	1,7 „
Eosinophile Myelozyten	1,2 „
Normoblasten	0,2 „
Neutrophile Myelozyten	1,0 „
kleine Reizungszellen	0,2 „
Myeloblasten	84,7 „
Myelogonien	2,3 „

Was die Myeloblasten betrifft, so waren das mittelgroße, runde Zellen mit schmalem, basophilen Protoplasma und typischem Kern, der meistens 1—2 Nukleolen hatte. Ein Teil der Kerne hatte Riederform. Azurophile Granula waren hier im Protoplasma sehr selten. Die Myelozyten gehörten zu den älteren Formen.

Was die Myelogonien betrifft, so waren das meistens kleinere Exemplare, deren Kern die oben beschriebene Struktur aufwies und deren Protoplasma schmal aber gut ausgebildet war. Eine nicht geringe Zahl hatte aber eine undeutliche Kernstruktur und das Protoplasma in Spuren. Es fanden sich aber auch gut ausgebildete größere Exemplare, deren Kern 1—3 Nukleolen aufwies. Unter diesen waren solche, die einen blaßgefärbten Kern und ein fast azidophiles, schwach gefärbtes, undeutlich konturiertes Protoplasma hatten, in dem massenhaft feine rote Granula zerstreut lagen; das Protoplasma zeigte pseudopodienartige Fortsätze, in denen die Granula in Gruppen lagen; in der unmittelbaren Nähe der Pseudopodien lagen mehrere blutplättchenartige Gebilde. Typische azurophile Granulation war in den dunkelkernigen Zellen dieser Gruppe sehr selten zu finden.

Blutplättchen fanden sich in äußerst geringer Zahl vor.

Die Triazidfärbung ergab keine von den vorigen Fällen abweichenden Resultate. Bei der Färbung nach Altmann-Schridde fanden

sich in sämtlichen Myeloblasten perinukleäre Granula. In den Myelogonien waren ebenfalls oft Granula vorhanden.

Die Guajakreaktion fiel schwach positiv aus; die Proteolyse fiel mit reinem Blut negativ, mit verdünntem nicht besonders deutlich aus. Was die Indophenolblaureaktion betrifft, so war sie sehr deutlich nur in den Myeloblasten.

Epikrise. Es handelte sich somit wiederum um eine akute reine Myeloblastenleukämie mit minimaler Zahl reiferer myeloischer Zellen, und ebenfalls mit Zellen, die wir schon früher gesehen hatten, die aber im Vergleich zu den vorigen Fällen in verhältnismäßig geringer Zahl auftraten (das Blut konnte nur einmal untersucht werden), in der Mehrzahl von geringerer Dimension waren und teilweise pyknotische Kerne beherbergten. Aber auch hier fanden sich vereinzelt sehr große gut ausgebildete Exemplare, so daß dieser Umstand auch hier dieselbe Deutung dieser Zellen wie in vorigen Fällen zuließ. Außerdem fanden sich hier, ebenso wie im vorigen Fall, Zellen, in denen man die unzweifelhafte Entstehung von Blutplättchen verfolgen konnte, hier und dort waren das ebenfalls Zellen, die zu den Megakaryozyten führten.

Die bis jetzt angeführten Fälle und die dort erhobenen, ganz eigenartigen, besonders in ihrer Ausdehnung gänzlich unbekannten Befunde erlauben uns schon jetzt gewisse Schlüsse zu ziehen, die wir durch weitere unten zu folgende Beobachtungen noch erweitern und ergänzen werden. Wir können schon jetzt, auf Grund unserer bisherigen Befunde, uns folgerndermaßen äußern:

In manchen Fällen von akuter und subakuter Myeloblastenleukämie, ebenso wie in Fällen von akuter Myeloblastenleukämie, die auf dem Boden chronischer leukämischer Myelose sich entwickeln, erscheinen im Blute ganz eigenartige, ein- und mehrkernige, große und kleine Zellen in verschiedenen Entwickelungsstadien, die einerseits mit Myeloblasten eng verwandt sind und andererseits eine insofern enge Verwandtschaft mit Knochenmarksriesenzellen aufweisen, daß sie eine mit diesen identische Kernstruktur haben und allmähliche Übergänge zu letzteren aufweisen, kurz gesagt, wahrscheinliche Vorstufen von Megakaryozyten in verschiedenen Alterungsstadien. Die Zahl dieser Zellen kann in verschiedenen Fällen und in jedem einzelnen sehr schwanken, so daß einerseits Fälle vorkommen, die mit nur geringer Zahl dieser Zellen verlaufen, auf der anderen Seite aber Fälle, wo der Prozentsatz dieser Zellen ein so auffallend hoher ist, daß man bestimmt von der Existenz einer Megakaryozytoidenleukämie sprechen kann und muß. Auch können wir schon jetzt die Vermutung aussprechen, daß

die letztere Leukämieform als eine ganz analoge Abart der leukämischen Myelose wie die Myeloblastenleukämie gelten muß, mit der sie sich übrigens verschiedentlich kombinieren kann, und daß sie in ihrer reinen Form als eine neue unbekannte Leukämieform zu deuten sei, die Knochenmarkszellen führt, die im Vergleich zu den Myeloblasten phylogenetisch tiefer stehen und weniger differenziert erscheinen.

Fall VI[1]).

M. K., 24 jähriger Mann; aufgenommen am 10. III. 1910, gest. am 8. VI. 1910.

Ist seit 6 Monaten krank. Objektiv: papulöse Effloreszenzen am Gesicht und Rücken, mäßige Schwellung sämtlicher Lymphdrüsen, mäßige Milzschwellung, Fieber, starke Anämie.

Pat. fieberte fortwährend, wurde immer schwächer und starb am 8. VI. 1910.

Blutuntersuchung.

Bei dem Patienten wurden während der langen Beobachtungszeit Leukozyten in einer Zahl von 236000—400000 im Kubikmillimeter gefunden. Das mikroskopische Bild war durch große Myeloblasten beherrscht, die in einer Zahl bis zu 83,74% sämtlicher Leukozyten vertreten waren. Auf die genaue Charakterisierung dieser Zellen glauben wir verzichten zu können, da wir das in der erwähnten Arbeit bereits ausführlich getan und die dort vorgefundenen Zellen sogar auch abgebildet haben (vgl. dort die Taf. XIII Fig. A und B). Außer den Myeloblasten fand sich noch eine sehr geringe Zahl von Lymphozyten, Eosinophilen (bis 0,72%), Mastzellen (0,81%) und von Erythroblasten. Etwas reichlicher waren polymorphkernige Neutrophile und Myelozyten vertreten. Zuletzt haben wir schon damals einer Zellart Erwähnung getan, über die wir uns folgendermaßen äußerten:

„Es sei noch die Anwesenheit von runden oder eckigen, ziemlich großen Gebilden zu erwähnen, die ein deutliches Netzwerk zeigten, dunkel rötlich-violett sich färbten, 2—3 blaugefärbte Kernkörperchen beherbergten und öfters von einem graublau tingierten, nicht sehr deutlichen Saum mit verschwommenen Konturen umgeben waren. Es sind das Riesenzellkerne. Sie waren fast in jedem Gesichtsfelde zu sehen (Taf. XIII Fig. B).“

Aus dieser kurzen Beschreibung ist es nicht schwer, die von uns in den vorigen Fällen beschriebenen Myelogonien zu erkennen. Wir fanden sie in manchen Tagen in einer Zahl von 15% anwesend (Taf. II, Nr. 22, 28—32). Was ihre Beschaffenheit betrifft, so möchten wir unsere Beschreibung in bezug auf manche Details noch etwas ergänzen. Was

---

[1]) Dieser Fall war ebenfalls von uns (7) als Fall IX noch vor 3 Jahren in unserer Arbeit, unter spezieller Berücksichtigung der Myeloblasten veröffentlicht worden. Wir beschränken uns hier nur auf die Angabe der Blutverhältnisse.

die Größe dieser Zellen betrifft, so fanden sich hier große, ebenso wie kleine Exemplare. Die Kernstruktur war meistens sehr schön ausgebildet, sämtliche Kerne wiesen 2—3 sehr große, deutliche Nukleolen auf. Die Kernform war selten rein rund oder oval, gewöhnlich war sie abgeplattet eckig oder überhaupt sehr bizarr gestaltet. Unter den kleinen Kernen fanden sich mehrere im Stadium der beginnenden Pyknose (Nr. 31). Die kleineren Formen hatten meistens ein sehr schön ausgebildetes, gut konturiertes, schwach basophiles oder leicht azidophiles Protoplasma (Nr. 22), während in den größeren Exemplaren das letztere nur an einer oder zwei Seiten oder in Spuren vorhanden war; auch fanden sich ganz nackte Kerne. Karyokinese war in diesen Zellen nicht zu sehen, dagegen fanden sich in manchen Zellen 2—3 Kerne.

Was die azurophile Granulation betrifft, so war sie nur in den kleineren Exemplaren und zwar in sehr feiner Form und in spärlicher Zahl zu finden.

Die Triazidfärbung bot keinen besonderen Befund dar, die Färbung nach Altmann-Schridde ergab das Vorhandensein einer perinukleären Granulation in sämtlichen Myeloblasten (vgl. die Fig. A auf Tafel XIII der erwähnten Arbeit) — es war das der erste Fall, in welchem wir das Vorkommen von den sog. Altmann-Schriddeschen Granula auch in den Myeloblasten konstatiert hatten — und auch in den Myelogonien.

Die Guajakreaktion war positiv, die Indophenolblaureaktion fiel in den Myeloblasten positiv, in den Myelogonien negativ aus. Dellung der Serumplatte durch das Blut war deutlich zu sehen.

Epikrise. In diesem Fall, der als eine typische chronische Myeloblastenleukämie verlief, wiesen unsere Zellen manche Degenerationszeichen im Kern und im Protoplasma auf. Überhaupt waren es sehr labile, besonders in bezug auf das Protoplasma, Gebilde. Von Fragmenten von Megakaryozyten konnte hier keine Rede sein, denn einerseits waren wir immer in der Lage, deutlich die Konturen der Kerne zu verfolgen, wobei die oft zahlreichen Nukleolen sich immer in der Mitte der Kerne befanden, auf der anderen Seite aber erschien das Protoplasma in keiner Zelle reichlicher entwickelt, was doch bei Fragmenten von Megakaryozyten in manchen Exemplaren, zum mindesten einseitig vorkommen müßte. Von freien Kernen, die als Heterotopie im Sinne Pappenheims auf dem Wege zu Embolisierung ausgelegt werden könnten — eine Erklärung, die von Schwarz für seinen Fall angenommen worden war, kann auch hier keine Rede sein, denn 1. es waren das nicht immer freie Kerne und 2. waren die Zellen bedeutend kleiner als im Falle Schwarz'. Dieser letztere Umstand ist der beste Beweis dafür, daß diese Zellen ihr Protoplasma nicht beim Durchgang durch enge Kapillaren verloren haben, sondern daß sie ins Blut schon

degeneriert aus den blutbereitenden Organen hinübergekommen sind und vielleicht erst durch die Präparation ihr Protoplasma verloren haben.

Die auf S. 34 gezogenen Schlüsse bedürfen also auf Grund des vorliegenden Falles noch folgender Ergänzung: Auch bei chronischer Myeloblastenleukämie können im Blute einfach- und mehrkernige megakaryozytoide Leukozyten in beträchtlicher Zahl erscheinen. Diese Zellen können sich dann auch im Zustand der Degeneration, der beginnenden Auflösung oder Pyknose befinden.

IV. Epikritische Bemerkungen zu den Blutbefunden und ähnliche Befunde im Blute überhaupt.

Das Vorkommen im Leukämieblute von gut ausgebildeten ein- und mehrkernigen Leukozyten mit Megakaryozytenkernen (Myelogonien) ist, wie wir das schon früher betont hatten, bis jetzt noch nicht beobachtet worden. Aber auch das Vorkommen von typischen Megakaryozyten im leukämisch-myeloischen Blute ist sehr wenig bekannt und hat bis jetzt nur geringe Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Eigentlich hat man bisher nur über das Vorkommen von Fragmenten der Knochenmarksriesenzellen (Riesenkerne) im Leukämieblute gesprochen (Schwarz), das Auftreten derselben hier als eine Art Ertappens in flagranti eines embolischen Vorganges gedeutet. Schwarz deutet die in seinem Fall vorgefundenen Zellen als Myeloplaxen, wovon noch später die Rede sein wird. Schon früher hat im Blute diese Gebilde, wie es scheint, Ehrlich gesehen.

Naegeli (3), einer der besten Kenner des leukämischen Blutes, mißt ihrem Erscheinen im Leukämieblute keine große Bedeutung bei (als Musterzelle bildet er in seinem Buche zwei Megakaryozyten aus der embryonalen Leber der Maus ab); nach ihm sind die Megakaryozyten „im Blut nur eminent selten zu sehen und sicherlich nur in kleinen Exemplaren, weil alle größeren in den Kapillaren abgefangen werden, z. B. bei Parenchymzellembolie“; sie finden sich auch im Blute bei der Myelose und Polyzythämie (2). Auch Sternberg (1) bildet einen Megakaryozytenkern (vom Fall von Schwarz) ab und erwähnt, daß die Megakaryozyten (nicht aber Myeloplaxen) aus dem Knochenmarke austreten können.

Helly (1, 2) äußert sich, daß die Megakaryozyten auf chemotaktische Reize hin aus dem Knochenmark austreten, so z. B. sah er sie in einem Falle von Gicht. Was den Befund von Riesenzellkernen im Leukämieblute betrifft, so meint er, daß wir es hier mit einer atypischen Riesenzellwucherung zu tun haben, deren Ausgangspunkt und Einreihung noch weiteres Studium erfordert.

Nur bei Hynek finden wir die Angabe, daß Megakaryozyten fast bei jeder typischen myeloischen Leukämie im Blute erscheinen, nur gelingt ihre Agnoszierung häufig sehr schlecht, da diese Zellen meistens ihr Plasma abstoßen, und wir finden somit nur nackte Kerne, die von Haufen von Blutplättchen umgeben sind. „Mitunter findet man jedoch eigenartig grob strukturierte sehr dunkle Kerne, die bloß an einer oder zwei Stellen eine Plasmakappe besitzen. An diesem Plasmaansatz können wir sehr oft die Reste der hyalinen ektoplasmatischen Randzone sehen, und im Inneren äußerst feine azurophile Körnchen." Über die Bedeutung dieser Erscheinung finden wir bei Hynek keine Angaben.

Auch bei Pappenheim (12) finden wir nur ganz allgemeine Angaben über das Verhältnis der Megakaryozyten zur Leukämie. Er sagt: „Megakaryozyten sind normale aber sessile Bewohner des Myeloidgewebes mit bestimmter Funktion, die sie nur im Gewebe zu erfüllen haben. Sie sind ihrer Natur und Genese nach auch eine Art physiopathologischer Zellbildung. Im Blut bilden sie eine bloße Heterotopie (durch passive Ausschwemmung, wie durch aktiven Übertritt); sie finden sich hier außerordentlich selten und nur bei hyperplastischer myeloider Leukämie und bei Eklampsie". Dieser Auffassung der Megakaryozyten gemäß, hat Pappenheim in seinem vorzüglichen Atlas der menschlichen Blutzellen, der als epochales Musterwerk sui generis gelten muß, wo keine der bis jetzt bekannten Varianten der Zellformen des Blutes vermißt wird, Abbildungen von diesen Zellen nicht gegeben. Schon diese Tatsache bekundet einerseits die Seltenheit der von uns besonders im Fall I, II und IV erhobenen Befunde, auf der anderen Seite aber zeigt sie, daß man auf diese Gebilde, die doch nicht so selten im Blute zu finden sind, nicht geachtet, und daß, wenn man sie gesehen, gewiß in ihrer Bedeutung nicht erkannt oder überhaupt falsch gedeutet hat.

Das aber, was wir bis jetzt beschrieben hatten — der Befund von beträchtlicher und sogar kolossaler Zahl von megakaryozytenähnlichen Zellen (Myelogonien) ev. von Megakaryozytenkernen bei akuten oder wenig differenzierten Fällen von Leukämie — könnte mit gutem Recht als eine Rarität sui generis bezeichnet werden, obwohl es doch auffallend und schwer als ein Zufall zu betrachten ist, wenn jemand, wie wir, nicht einen und nicht zwei, sondern 6 solche Fälle in kurzer Zeit beobachtet. Es ist deshalb nicht auszuschließen, daß diese Zellen doch häufiger im Blute der Myeloblastenleukämie vorkommen, daß sie sich vielleicht überhaupt in der Mehrzahl der Fälle von dieser Leukämieform, sogar vielleicht auch noch bei der chronischen leukämischen Myelose auffinden lassen.

Diese Frage sind wir in der Lage in ihrem vollen Umfange zu bejahen.

Wir haben diesen eigentümlichen Zellen und Kernen schon seit längerer Zeit unsere besondere Aufmerksamkeit geschenkt, konnten uns aber keine feste und rationelle Meinung über die Bedeutung und

den Erscheinungsmodus derselben im Leukämieblute ausarbeiten. Erst die eben niedergelegten Beobachtungen haben uns in dieser Beziehung eine Klärung gebracht. Als wir nämlich im Verlauf von kurzer Zeit die oben zitierten Beobachtungen machten und zu den oben angegebenen und noch unten zu vervollständigenden Schlüssen gekommen sind, haben wir eine beträchtliche Zahl von Leukämiefällen auf das Vorkommen dieser Zellen einer Revision unterzogen. Wir haben zunächst die Blutpräparate sämtlicher in den letzten 10 Jahren beobachteten akuten Leukämiefälle, insofern wir solche in gutem Zustande besaßen, durchmustert und dabei nicht weniger als 32 Fälle von Myeloblastenleukämie rekognosziert[1]). Unter diesen 32 Fällen fanden wir in 18 die in Rede stehenden Gebilde in einer Quantität, die zwischen 2 und 10% schwankte, es waren das, inwieweit die manchmal abgeblaßten Präparate zu erkennen erlaubten, pyknotische degenerierte Zellen. Zellformen, wie im Fall I und II, waren nur vereinzelt zu sehen.

Besonders gute Präparate besaßen wir noch von den sämtlichen 8 Fällen, die wir in unserer bereits zitierten Arbeit (7) beschrieben hatten (von diesen Beobachtungen haben wir eben Fall IX als Fall VI ausführlich oben berücksichtigt), und waren deshalb hier in der Lage, die Beschaffenheit der in Rede stehenden Zellen mehr oder weniger erfolgreich zu studieren.

In sämtlichen diesen Fällen, mit Ausschluß nur des Falles IV und VI (myeloblastisches Chlorom), wo sie trotz eifrigen Suchens nicht zu sehen waren, fanden wir Megakaryozytoidenkerne in verschiedener Zahl, und zwar in den ersten zwei lymphoïden Fällen fanden wir sie sehr spärlich in Bruchteilen von Prozenten in Form von sehr kleinen durchwegs pyknotischen Kernen.

Im Fall III aber, der ebenfalls den Charakter einer akuten lymphadenoiden Leukämie trug, waren diese Zellen in beträchtlicher Zahl (10%) vertreten. Es waren das verhältnismäßig kleine, in der Mehrzahl degenerierte Zellen mit spärlichem, nicht deutlich konturierten, schwach basophilen Protoplasma.

Was die myeloiden Fälle betrifft, so fanden sie sich im Fall V (akute Myeloblastenleukämie) sehr spärlich in Form von pyknotischen Kernen, im Fall VII (terminale Myeloblastenleukämie auf dem Boden einer chronischen Myelose) in sehr beträchtlicher Zahl (bis 12%) in Form von degenerierten Kernen mit spärlichem Protoplasma, im Fall VIII (chronische leukämische Myelose mit einer Leukozytenzahl von 268 000) anfangs bis zu 7,5%, nach Röntgenbestrahlung (Leukozyten-

[1]) Bei dieser Gelegenheit hat sich herausgestellt, daß der von uns (2) noch im Jahre 1903 beschriebene Fall von typischer akuter Leukämie von $^1/_2$jähriger Dauer eine Myeloblastenleukämie war.

zahl 25300) bis 5% in Form von gut strukturierten Kernen mit öfters deutlichem, teilweise erhaltenen Protoplasmasaum. Gut ausgebildete runde Zellformen dieser Art haben wir somit in größerer Zahl in keinem dieser Fälle gefunden, was doch für die Seltenheit der Fälle I und II zu sprechen scheint.

Diese Beobachtungsreihe, die zum Teil unsere Vermutung bestätigt, ist sehr bemerkenswert und erlaubt, folgende vorläufigen Schlüsse zu ziehen.

Die Myeloblastenleukämie, ob akut oder chronisch (mit Ausschluß vielleicht des Chloroms), verläuft in der Mehrzahl der Fälle mit mehr oder wenig beträchtlicher Zahl von megakaryozytenähnlichen Zellen im Blute, und zwar manchmal mit gut ausgebildeten Formen — seltener — und manchmal, und zwar in der Mehrzahl, mit degenerierten Formen. Auch bei der akuten leukämischen Lymphadenose können diese Zellen ebenfalls vorkommen und zwar in beträchtlicher Zahl und in Form von degenerierten Kernen. — Wie sollen wir nun diese Erscheinung deuten?

Bevor wir auf diesen Punkt eingehen, müssen wir noch zum Vergleich die chronische leukämische Myelose (in unserer oben zitierten Arbeit haben wir nur einen solchen Fall angeführt) und chronische Lymphadenose heranziehen und dieselben in bezug auf das Vorkommen unserer Zellen einer Revision unterwerfen.

Was die chronische Myelose betrifft, so haben wir Präparate von 34 Fällen aus der letzten Zeit durchmustert: in sämtlichen fanden sich diese Zellen in einer Quantität bis zu 8%. Was die Form dieser Zellen betrifft, so waren es durchwegs teilweise pyknotische teilweise aber deutlich retikulär strukturierte Kerne mit sehr selten vorhandenem spärlichen Protoplasma und sehr selten mit Granula. Gut ausgebildete Zellformen waren, ebenso wie bei Hynek, sehr selten zu sehen.

Was die Lymphadenose betrifft, so haben wir diese Gebilde in den chronischen Fällen (Präparate von akuten haben wir nicht gefunden) fast konstant gefunden, aber meistens in sehr spärlicher Zahl und zwar in Form von pyknotischen, kaum erkennbaren Kernen.

Wir kommen somit in bezug auf die chronische Myelose zum Ergebnis, daß bei derselben die beschriebenen Zellen im Blute konstant zu finden sind, und zwar meistens in Form von kleinen degenerierten Zellen oder pyknotischen Kernen mit fehlendem oder spurweise vorhandenem Protoplasma; in derselben Form, aber in viel spärlicherer Zahl, finden sie sich auch bei der Lymphadenose.

Wie verhält sich nun in dieser Beziehung das nichtleukämische Blut? Vielleicht finden sich diese Zellen auch hier? Die Berücksichti-

gung dieser Verhältnisse erscheint aber, nicht nur in Anbetracht der bis jetzt von uns bei der Leukämie konstatierten Tatsachen, notwendig, sie ist noch besonders durch die seit längerer Zeit bekannten Arbeiten von Aschoff (1), Lubarsch (1) angezeigt, die bei verschiedenen, mit der Leukämie nichts Gemeinsames aufweisenden, Krankheitszuständen in den Lungen und auch in anderen Organen embolisierte Megakaryozytenkerne fanden, ein Vorgang, dem in der letzten Zeit Ogata (2) eine kleine, aber sehr interessante Studie widmete. Diese Befunde bestärkten uns in der von uns seit gewisser Zeit vorgefaßten Meinung, daß im pathologischen, nichtleukämischen Blute ebenfalls, wenn nicht Myelogonien-, dann zum mindesten Megakaryozytenkerne sich finden müssen. Um diese Frage zu entscheiden, haben wir in der letzten Zeit bei jeder Blutuntersuchung auf diese Gebilde gefahndet und geben in folgender Tabelle, die Fälle ohne Auswahl enthält, die von uns erhobenen Befunde wieder (vgl. Tab. V, S. 42).

Wie ersichtlich, vermißten wir auf 22 Fälle die gesuchten Zellen nur zweimal. Was die Beschaffenheit der hier vorgefundenen Zellen betrifft, so waren das in der Mehrzahl mehr oder weniger pyknotische runde Kerne von Lymphozytengröße, die manchmal einen noch sichtbaren Nukleolus aufwiesen, in einzelnen Fällen aber konnte man in ihnen die Struktur der Megakaryozytenkerne mehr oder weniger deutlich wahrnehmen; solche Kerne waren in der Mehrzahl gebuchtet und groß; in anderen wieder waren noch deutliche Protoplasmaspuren um den Kern herum zu sehen, selten auch fand sich eine feine azurophile Kernung im Protoplasma. Als Prototyp solcher Zellen könnten unsere auf Taf. II, Nr. 21, 23, 26, 27, 31 abgebildeten Zellen dienen.

Diese degenerierten Kerne sind öfters, besonders wenn sie gequetscht sind, unseren neutrophilen Leukozytenschatten (1) sehr ähnlich und waren bis jetzt gewiß als solche gedeutet. Ein Unterschied besteht aber insofern, als die Megakaryozytenkerne immer eine typische retikuläre Struktur aufweisen, während die Kerne der Neutrophilen immer in diesem Zustande multipel und ganz strukturlos erscheinen, zudem ist die Granulation der Megakaryozyten durch Triazid nicht darstellbar. — Von Lymphozytenschatten unterscheiden sie sich ebenfalls durch die Kernstruktur und durch die bedeutend feinere Granulation; übrigens sind die Kerne der Lymphozyten nie typisch pyknotisch, während die kleinen runden Megakaryozytenkerne diffus pyknotisch erscheinen können.

Auf diese Weise hat sich unsere Vermutung, daß auch jedes pathologische Blut Megakaryozytenkerne oder ihnen ähnliche Gebilde enthalten kann, vollständig bestätigt. Selbstverständlich ist die Zahl unserer Beobachtungen noch viel zu klein, um sich einen Begriff von der Häufigkeit, Regelmäßigkeit und Intensität dieser Erscheinung bei verschiedenen Krankheitszuständen und besonders bei Infektions-

Tabelle V.

L. = Lymphozyten, UEB. = Übergangszellen, N. = Neutrophile, EOS. = Eosinophile, MA. = Mastzellen, MY. = Myelozyten, REIZ. = Reizungszellen, EB. = Erythroblasten, M. = Myelogonien.

Nr.	Geschlecht und Alter	Diagnose	Leukozyten	L.	UEB.	N.	EOS.	MA.	MY.	REIZ.	EB.	M.
1	M. 47	Rheumatische Periostaffektion Jaksch	15 480	35,3	6,2	50,5	2,5	0,2	0,3	0,2	—	4,8
2	M. 1	Tbc. pulmonum	11 000	13,5	0,8	81,0	0,5	—	—	0,2	—	4,0
3	F. 42	Hysterie	5 360	30,8	7,2	60,8		—	—	—	—	1,2
4	F. 36	M. Werlhofii. Anaemia gravis	16 300	9,0	1,5	82,3	0,5	—	3,0	0,7	2,7	0,3
5	M. 45	Carcin. ventr. Anaemia gravis	14 320	19,0	7,5	70,0	2,3	1,0	—	—	—	0,3
6	M. 60	Cholelithiasis	11 120	26,5	9,0	60,8	0,2	0,2	0,8	0,5	—	2,0
7	F. 21	Hysterie (?)	18 760	39,0	6,0	52,4	1,2	0,1	0,6	0,1	0,2	0,4
8	M. 29	Granulomatosis	25 600	11,0	6,0	77,0	4,0	0,3	—	0,2	—	1,5
9	F. 46	Anaemia splenica	5 360	40,0	1,0	47,5	1,0	0,5	—	—	—	spärlich
10	F. 58	Lymphosarcoma Kundrat	11 000	17,2	12,4	66,8		0,4	—	0,4	—	2,8
11	F. 35	Morbus Banti	2 760	18,0	12,5	63,5	3,0	1,5	0,5	—	—	1,0
12	M. 2	Anaemia inf. pseudoleuk.	16 600	42,8	9,0	42,4	3,8	1,0	—	—	—	1,9
13	F. 7	Influenza	24 000	14,0	4,8	80,0	0,8	—	—	—	—	0,4
14	F. 20	Lymphosarcoma	12 000	15,0	5,2	74,8	3,8	0,4	—	—	—	0,8
15	F. 35	Morbus Banti	2 320	19,2	12,4	59,6	4,4	1,2	—	0,4	1,6	1,2
16	M. 20	Tbc. gland. colli	15 080	19,5	7,5	70,5	1,0	0,5	—	—	—	0,5
17	F. 30	Granulomatosis	11 120								—	spärlich
18	F. 29	Psychosis	9 800	32,8	9,2	53,2	0,4	—	—	0,8	—	3,6
19	M. 10	Purpura Henochi	17 440	44,8	5,2	44,8	3,6	1,2	—	0,4	—	—
20	F. 34	Hysterie	9 400	34,0	7,0	54,0	3,2	0,4	0,8	—	—	0,8
21	F. 35	Hysterie	10 480	22,0	7,0	64,2	4,3	0,5	—	0,3	—	1,7
22	M. 6	Vit. cord. cong. Anaemia gravis	4 460	61,0	9,5	23,5	5,5	—	0,5	—	—	—

krankheiten auszubilden — dies wird Sache der weiteren Forschung sein; aber schon diese kleine Untersuchungsreihe und auch die Befunde von Aschoff u. a. lassen vermuten, daß bei Infektionskrankheiten diese Zellen in vielleicht noch größerer Zahl auftreten dürfen.

In Anbetracht dieser Befunde war es nun interessant zu erfahren, wie sich in dieser Hinsicht das normale Blut verhält.

Für die erste Untersuchung wählten wir uns einen kräftigen, vollständig gesunden, 38jährigen Arzt aus. Zu unserer größten Überraschung fanden wir bei ihm 8,5% dieser Zellen in Form von durchwegs pyknotischen Kernen mit spärlichen Protoplasmaspuren, in welchen sehr feine Granula lagen. Dieser Befund, für den wir keine Erklärung zu geben imstande sind (die Blutuntersuchung fand nach einem kräftigen Frühstück statt), blieb vereinzelt, denn in sämtlichen anderen (6) Fällen, die meistens 16—20jährige Knaben (und ein $^1/_2$jähriges Kind) betrafen, fanden wir die Zelltrümmer in bedeutend geringerer Zahl (bis 0,5%). Es waren das durchwegs kleine pyknotische Kerne, manchmal mit deutlichen Kernkörperchen und sogar mit deutlichen Spuren von Protoplasma, das eine feine Granulation enthielt. Nur in sehr seltenen Exemplaren war die Kernstruktur deutlich, solche Exemplare waren etwas größer und hatten stark gebogene Kerne.

Somit verhält sich das normale Blut in bezug auf das Auftreten von Megakaryozytoidenkernen ganz dem pathologischen Blute analog — sie stellen auch hier einen konstanten Befund dar, nur ist ihre Zahl hier bedeutend geringer.

Fassen wir das Ergebnis vorliegender Untersuchungen, die sich im ganzen auf eine beträchtliche Beobachtungsreihe von über 120 Fällen ausdehnen, zusammen, so sind von uns folgende Tatsachen konstatiert worden:

> Zellen in Form von leichtlädierbaren, gequetschten, mäßig großen, teilweise pyknotischen, teilweise degenerierten, teilweise aber gut erhaltenen Kernen, die dann mit Megakaryozytenkernen identisch sind und die von sehr spärlichem oft in Spuren nur auftretendem Protoplasma umgeben sind, das manchmal eine spärliche azurophile Granulation aufweist, stellen einen geringen aber konstanten Bestandteil des normalen Blutes dar.
>
> In pathologischen Fällen, die mit und ohne Leukozytose verlaufen, treten die Zellen in etwas vermehrter Zahl und in derselben Form auf.
>
> Bei chronischer leukämischer Myelose kommen sie ebenfalls konstant und von Fall zu Fall in schwan-

kender Zahl vor, sie sind dann meistens infolge ihrer guterhaltenen und viel deutlicheren Kernstruktur leicht erkennbar, dasselbe gilt auch für vereinzelte Fälle leukämischer Lymphadenose.

Bei der akuten und chronischen Myeloblastenleukämie treten sie sehr oft in reichlicher Zahl und in verschiedenen Entwicklungsstadien auf und stellen dann öfters formvollendete Zellen mit megakaryozytenähnlichen Kernen dar; in seltenen Fällen dieser Leukämieform können sie in beträchtlicher Zahl und als, infolge ihrer typischen Kernstruktur, leicht erkennbare, bis jetzt unbekannte, ein- oder mehrkernige Zellen — Leukozyten — auftreten; die höchste Proliferationsintensität aber erreichen diese Zellen in manchen, wie es scheint, seltenen Fällen, in welchen dieselben das mikroskopische Bild fast ausschließlich beherrschen und die wir mit vollem Recht mit dem vorläufigen Namen Megakaryozytoidenleukämie bezeichnen können. Diese letztere Leukämieform muß deshalb in Analogie zu der reinen akuten Myeloblastenleukämie gestellt werden und als eine Leukämie mit vielleicht noch weniger, als die Myeloblasten und Megakaryozyten es sind, differenzierten, d. h. noch phylogenetisch tiefer stehenden Zellen aufgefaßt werden.

Eine Deutung dieser Befunde glauben wir erst später, nach Berücksichtigung der histologischen Befunde, geben zu können. Vorläufig können wir das Ergebnis vorliegender Untersuchungen folgendermaßen kurz zusammenfassen: Im Blute des Menschen kommt unter verschiedenen Umständen eine neue bis jetzt unbekannte Blutzelle vor, die man als eine Vorstufe der normal und pathologisch im Knochenmarke vorkommenden Megakaryozyten und Myeloblasten auffassen muß.

V. Die Morphologie der neuen Blutzelle.

Wir haben bis jetzt die Morphologie dieser neuen Zellart in ihrer Vielgestaltigkeit nur gelegentlich, bei jedem einzelnen Fall, berücksichtigt, die allgemeine Morphologie derselben aber und die Zusammengehörigkeit ihrer verschiedenen Varianten nur teilweise und nicht erschöpfend erläutert. Es scheint uns aber dies unbedingt notwendig, denn nur auf diese Weise können wir zur Aufschließung des Charakters und des Wesens dieser Zelle gelangen und ihre Rolle im Organismus beurteilen. Wir können auf Grund des von uns bis jetzt vorgebrachten

Materials folgendes morphologische Bild dieser neuen Blutzellart entwerfen.

Die von uns vorgefundene Blutzelle, die in zwei verschiedenen durch Übergänge verknüpften Größen auftritt, kann folgendermaßen charakterisiert werden.

Große Form (Taf. II, Nr. 1—5). Diese Zelle gehört in den ausgewachsenen Exemplaren zu der größten von bekannten Blutzellen — am nächsten kommt ihr an Größe der Gigantoblast heran. Ihre Form ist oval, der ebenfalls ovale Kern liegt meistens zentral, manchmal aber auch exzentrisch, das Protoplasma, das eine mäßige Breite hat, umfaßt den Kern allseitig, reicht dicht bis an ihn heran und weist nie einen perinukleären Hof auf. Das granulafreie Protoplasma hat stark basophile Eigenschaften und färbt sich mit Polychrom, ebenso wie mit anderen modernen Farbstofflösungen, intensiv diffus dunkelblau, wobei es manchmal eine deutliche Struktur aufweist und deutlich konturiert erscheint.

Die Struktur des Kerns ist eine sehr deutliche, sie tritt in sämtlichen Entwicklungsstadien der Zelle in fast unveränderter Form auf und unterscheidet sich von der Struktur sämtlicher bis jetzt bekannter Blutzellenkerne so bedeutend, daß man diesen Kern unter tausenden anderen sofort erkennen kann. Man sieht nämlich in ihm ein deutliches Netz von mäßig dicken saftigen Chromatinbalken, die in verschiedener Richtung verlaufen und unregelmäßig sich verflechten. Mehrere Chromatinbalken sind deutlich gröber, sie kreuzen sich unter verschiedenen Winkeln durch und heben sich dann vom allgemeinen Chromatinnetz deutlich hervor. Das Netz umschließt deutlich erkennbare, meistens runde, öfters auch unregelmäßig konturierte Lücken, die teils farblos sind, teils blaßrosa gefärbt erscheinen. In dem Kern liegen deutlich erkennbare, ovale, graublaue Kernkörperchen in einer Zahl von 1—3, manchmal auch von 6 Stück (Nr. 4, 18). Die Nukleolen können auch eine längliche mit Fortsätzen versehene unregelmäßige Form annehmen und sogar sich untereinander verkleben, so daß ein sehr großer unregelmäßig gestalteter Nukleolus resultiert (Nr. 1, 2).

Die Struktureigentümlichkeit des Kerns bewirkt, daß derselbe immer dunkel erscheint und schon bei geringer Vergrößerung, besonders noch durch die hellen Lücken auffällt. Noch deutlicher sieht man diese Struktur in etwas gequetschten Exemplaren, welche durch den Druck ihres Saftes beraubt sind und in denen dadurch die Chromatinfäden ebenso wie die Nukleolen sehr deutlich hervortreten (Nr. 8).

Diese Zellform kann in verschiedenen Modifikationen auftreten, die zwar die Struktur des Kerns unberührt lassen, aber seine Form und

auch die Beschaffenheit des Protoplasmas verändern. Zunächst treten im letzteren feine und auch größere Vakuolen auf, die ungefärbt erscheinen und diffus in demselben zerstreut liegen. Dabei kann der Protoplasmarand aufgefasert erscheinen, wodurch die deutliche Kontur der Zelle zum Teil verloren geht (Nr. 2, 4). Die zweite Erscheinung besteht im Auftreten im Protoplasma einer Granulation, die der azurophilen Granulation der Myeloblasten ähnlich zu sein scheint und meistens sich dicht um den Kern herum lagert, manchmal aber auch diffus im Protoplasma zerstreut liegt (Nr. 3, 4). Die Granulation hat selten eine vollkommen runde Form, meistens ist sie unregelmäßig rund, eckig oder sehr fein, selten auch stäbchenförmig (Nr. 7, 9, 14, 15). Ihre Farbe ist immer intensiv und unterscheidet sich deutlich von der azurophilen Granulation der Lymphozyten. In manchen Zellen, die eine gut ausgebildete Granulation aufweisen, finden sich in der äußersten Kernperipherie helle, runde, reinweiße Lücken, die wahrscheinlich durch den Austritt der Chromidialsubstanz des Kernes in das Protoplasma entstanden sind, eine Ansicht, die bekanntlich Pappenheim (1) über die Herkunft azurophiler Körnung der Myeloblasten geäußert hat.

Diese Körnung darf aber hier keineswegs als eine neutrophile oder unreife neutrophile, wie die Körnung der Myeloblasten, betrachtet und in Analogie mit der letzteren gestellt werden, da unsere Zellen auch bei Triazidfärbung keine auch noch so feine Körnung aufweisen.

Außer dieser Körnung finden sich im Protoplasma auch Mitochondrien, die ganz ebenso wie die in den Myeloblasten und Lymphozyten vorkommende aussehen und als Plastosome [Ciaccio (3)] zu deuten sind.

Gleichzeitig mit dem Auftreten der Granulation ändert auch der Kern seine Form um, er erscheint nicht mehr rund, sondern an einer oder mehreren Seiten abgeplattet; es resultieren dann halbkugelige unregelmäßig viereckige, oder dreieckige, oder überhaupt sehr mannigfaltige Kernformen (Nr. 4, 5, 7, 9). Öfters erscheint der Kern auch gebogen, pluripolar gebuchtet, geknickt, gewunden und erinnert im letzteren Fall an den Kern der Knochenmarksriesenzellen sehr (Nr. 16, 18, 19).

Das Protoplasma ist nur in den mit rund ovalen Kernen versehenen Zellen gut ausgebildet; nimmt der Kern eine schon etwas unregelmäßige Form an, dann erscheint das Protoplasma nicht so gut ausgebildet, es ist schwächer basophil und nicht so deutlich konturiert, umgibt den Kern nicht allseitig, sondern läßt einen Teil seiner Peripherie frei, oder erscheint nur an einer Seite oder an einem Pole desselben (Nr. 7, 18). In manchen Zellen ist wieder das Protoplasma spärlich, fein und undeutlich konturiert, an anderen endlich hängt es in feinen Fetzen dem Kern an, oder fehlt fast vollständig, so daß der Kern nackt erscheint (Nr. 28—30). Diese defekte Beschaffenheit des Protoplasmas

deutet darauf hin, daß wir hier mit einem künstlich entstandenen, durch besonders gebrechlichen Bau des Protoplasmas begünstigten, Defekt zu tun haben. Daß hier kein durch schlechte Blutpräparation bedingtes Kunstprodukt vorliegt, dafür scheint der Umstand zu sprechen, daß der Kern solcher Zellen immer sehr gut erhalten und strukturiert bleibt. Es ist selbstverständlich, daß solch fehlerhaftes Protoplasma sehr leicht bei der Präparation zugrunde gehen kann und muß, es ist aber deshalb die Möglichkeit einer Schädigung desselben auch schon durch die Zirkulation der Zellen im Blute selbst nicht von der Hand zu weisen. Jedenfalls müssen solche gebrechliche Zellen als pathologische gelten, eine Analogie dafür finden wir auch bezüglich anderer Zellen bei der Leukämie öfters.

In manchen Zellen unterliegt die Kernstruktur einer Metamorphose, indem die Chromatinbalken dichter und plumper erscheinen, die Netzstruktur tritt dann nicht so deutlich hervor, man sieht zwar hellere Lücken, aber in einer viel geringeren Zahl, auch erscheinen sie etwas größer. Der ganze Kern färbt sich viel dunkler, es tritt eine Verdichtung desselben ein (Nr. 5). Rein pyknotische Kerne kommen bei dieser großen Zellform nicht vor.

Auf der anderen Seite aber kann der Kern der großen Zellen manchmal viel blasser, fast strukturlos erscheinen, das Protoplasma kann gleichzeitig leicht azidophile Eigenschaften bekommen; es enthält reichlich nicht grobe, sondern mehr feine azurophile Granula, die samt dem Protoplasma, das Fortsätze aufweist, sich abschnüren, wodurch Gebilde entstehen, die ganz an Blutplättchengruppen erinnern (Nr. 6).

Die Vermehrung dieser großen Zellen erfolgt durch mitotische Teilung, die meistens regelmäßig verläuft, es entstehen dann Tochterzellen, die zur kleineren Form gehören. Auch während der Mitose sieht man im Protoplasma die obenbeschriebene azurophile Körnung, die sich dann auch zwischen den Chromatinbalken findet.

Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß die Zellen sich auch amitotisch teilen können; teilt sich das Protoplasma nicht mit, dann entstehen zwei-, drei-, vier- und fünfkernige Zellen, die auch die azurophile Granulation führen können — wir bekommen dann mehrkernige Zellen (Nr. 41, 42), deren Kerne die typische Struktur bewahren.

Kleinere Form (Taf. I und II). Diese Zelle ist viel kleiner als die vorige, immer aber deutlich größer als ein kleiner Lymphozyt. Alles, was wir über die Kernstruktur der großen Zellen angegeben haben, bezieht sich auch auf diese Form. Ja noch mehr, diese kleinen Zellen scheinen, wenn es möglich ist, noch feiner und deutlicher strukturiert als die großen. Die Feinheit der Struktur ist aber in manchen, freilich seltenen, Exemplaren so ausgesprochen, daß besonders bei starker Vergrößerung (Immersion) die Struktur der Kerne sehr an die

des Myeloblastenkerns erinnert, während bei geringerer Vergrößerung dieselbe noch den Eindruck unserer Zelle macht. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Zellexemplare Übergangsformen zu den Myeloblasten darstellen.

Was die Kernform betrifft, so ist sie hier selten ganz rund oder oval, sie ist überhaupt sehr bunt. Selten gibt es Kerne, die an einem oder mehreren Polen schon nicht etwas gebuchtet erscheinen. Die Buchten sind scharf und öfters tief ausgeschnitten, bei pluripolarer Anordnung entstehen dann ganz an die Riederkerne oder an die Kerne der Chloromzellen [Butterfield (2)] erinnernde Gebilde.

Auch die Struktur des Kerns kann hier einer Umänderung unterliegen, er erscheint dann nicht so deutlich strukturiert, das Chromatin wird mehr klumpig und färbt sich diffus, so daß die Lücken und die Nukleolen sehr mangelhaft hervortreten, schließlich verfällt der Kern einer vollständigen Pyknose, wobei er seine ursprünglich runde Form behält (Nr. 25) oder aber er erscheint als ein ganz unförmiger nukleolen- und öfters auch protoplasmaloser Klumpen, der dann gar nicht an die reine primitive Zellform erinnert; solche Zellen kommen fast ausschließlich in nicht leukämischem Blute vor (Nr. 26 u. 27).

Was das Protoplasma betrifft, so ist es in den gut ausgebildeten Exemplaren (Taf. I) meistens sehr spärlich und erscheint als ein schmaler, manchmal kaum an der Kernperipherie sichtbarer, deutlich konturierter Saum. Kleinere Formen, die den großen gut ausgebildeten Exemplaren, wie sie in Taf. II, Nr. 1—2 abgebildet sind, entsprechen, kommen selten vor (vgl. Taf. I).

Was die azurophile Granulation betrifft, so kommt sie in den schön ausgebildeten Exemplaren dieser Form äußerst selten vor. Nur in den älteren Zellen, die einen etwas pyknotischen Kern und lädierbares Protoplasma haben, ist die Granulation konstant zu finden, sie ist aber dann viel feiner und spärlicher als in den großen Zellen.

Mitotische Teilungsfiguren kommen hier ebenfalls vor, aber auch die Amitose ist nicht selten, es entstehen dann, ebenso wie bei der großen Form, kleine 2—3kernige Zellen (Taf. I obere linke Ecke).

Altmann-Schriddesche Granula stellen hier, ebenso wie in den Myeloblasten, einen konstanten Befund dar und unterscheiden sich von den Granulis der Lymphozyten gar nicht. Die Oxydasereaktion fällt in den großen, ebenso wie in den kleinen Zellen negativ aus, auch entbehren sie proteolytischer Eigenschaften, wie es scheint, vollständig.

Das ist das allgemeine Bild dieser neuen Zellart des Blutes, die, wie ersichtlich, ganz spezielle Eigenschaften des Kerns und des Protoplasmas aufweist, die aber in ihrer Entwicklung sich teilweise ganz analog den bis jetzt bekannten Blutzellen, den Leukozyten, verhält, teilweise aber gewisse Abweichungen zeigt.

Nach obiger Beschreibung dieser Zellart erscheint es ganz überflüssig, dieselbe mit anderen im Blute vorkommenden Zellen zu vergleichen, um sie ev. mit einer derselben zu identifizieren, denn es unterliegt, nach den oben angeführten Tatsachen, keinem Zweifel, daß diese Zelle, besonders in den gut ausgebildeten Exemplaren, keiner einzigen unter diesen gleicht, und wenn wir auch den Atlas von Pappenheim, der doch als ein getreues Album von je nur vorhandenen Blutzelltypen gelten muß, zu Hilfe nehmen und noch so fleißig durchblättern, werden wir auch keine einzige solche Zelle finden. Diese Zellart ist also im Blute bis jetzt nicht beschrieben worden.

Diese Zellen haben aber doch mit einer Zellform eine enge Verwandtschaft und zwar in bezug auf den Kern. Diese Zellform kommt im Blute, wie man bis jetzt meinte, sehr selten und nur vereinzelt vor, man sah sie nur bei Leukämie und dann aber nur, wie es hieß, in Bruchstücken, in Kernfragmenten. Diese Kernfragmente haben nun eine feine Struktur, die sehr an die Struktur der Megakaryozyten des Knochenmarks erinnert. Auch wir hatten diese als Kernfragmente gedeuteten Gebilde in unseren Leukämiefällen (s. oben) gesehen, gleichzeitig aber haben wir dort auch ganz schöne Zellexemplare vorgefunden, die ebenfalls solche Megakaryozytenkerne aufwiesen, was unbedingt die Deutung jener Gebilde als Fragmente von Megakaryozyten in Zweifel stellen muß. Da wir jedoch bis jetzt, wie das übrigens schon der Name bezeugt, keine Megakaryozyten von kleiner Form kennen, so müssen wir auf Grund der bloßen unseren Blutbefunde zum Schluß kommen, daß unsere Zellen mit diesen Zellen sehr eng verwandt sind, daß sie vielleicht den Ausgangspunkt dieser Zellen darstellen. Da aber die Megakaryozyten meistens in dem Knochenmarke (bei Leukämie auch in anderen blutbildenden Organen) vorzukommen pflegen, so ist es zur Bestätigung obiger Vermutung unbedingt notwendig, diese Organe einer eingehenden Untersuchung zu unterwerfen und dieselben auf das Vorkommen von Zellen, die einerseits identisch mit den unserigen wären, anderseits aber Megakaryozytenkerne hätten, zu prüfen. Diese Untersuchung ist auch noch deshalb notwendig, weil es doch sehr wahrscheinlich ist, daß, wenn wir eine Zelle so konstant und in oft so kolossaler Zahl im Blute finden, dieselbe auch in den blutbildenden Organen vorkommen muß. Wir stehen jetzt also vor der wichtigen Aufgabe, auf ein Äquivalent unserer Zelle in den blutbildenden Organen zu fahnden, um zunächst dort ihre morphologischen Charaktere festzustellen. Erst wenn es uns gelingt, eine solche Zellart in den blutbildenden Organen vorzufinden und sie mit der von uns im Blute gefundenen zu identifizieren, erst dann wird es uns möglich sein, sich einen genauen Begriff von dieser neuen Zellart zu machen, ihre Beziehungen zu anderen Blutzellen festzustellen, ihre Rolle bei verschiedenen Zuständen

zu charakterisieren und überhaupt sämtliche Konsequenzen, die die Entdeckung einer neuen Zellart nach sich ziehen muß, in ihrer ganzen Ausdehnung zu berücksichtigen. Leider konnten wir in dem Fall I und IV, wo die uns interessierenden Blutveränderungen am ausgesprochensten ausgebildet waren und wo vermutlich die histologischen Veränderungen sehr demonstrativ und instruktiv sich gestalteten, keine Sektion ausführen und im Falle II nur eine exstirpierte Drüse histologisch untersuchen, dafür aber waren wir in der Lage, die sämtlichen übrigen Leukämiefälle genau histologisch zu untersuchen und diese Untersuchung durch den Vergleich mit den histologischen Veränderungen, die sich in vulgären Leukämiefällen und in verschiedenen anderen pathologischen Zuständen vorfinden, zu kontrollieren. Wie wir aber sehen werden, genügten schon diese Fälle zur Lösung der Frage vollständig.

VI. Die histologische Untersuchung.

Fall III[1]).

(Taf. V—VIII.)

Knochenmark (Femur). Methylgrünpyroninfärbung. Man sieht sehr spärliche kleine Fettareolen, das Parenchym ist zellreich, aber nicht besonders dicht. Schon bei geringer Vergrößerung (Zeiß A, Ok. 3) treten in jedem Gesichtsfeld dichte Zellnester hervor, die sich von dem übrigen Parenchym durch ihre dunkle Farbe und durch den sie umgebenden hellen Raum deutlich abheben (Taf. V). Die Zahl der in jeder Gruppe sich befindlichen Zellen ist verschieden: in manchen kann man 20—30 Zellen finden, es gibt aber auch Gruppen, die nur aus 2—3 Zellen bestehen, endlich kann man auch einzelne Zellen finden, die zwischen anderen zerstreut liegen. Besonders deutlich erscheinen die Zellgruppen bei der Methylgrünpyroninfärbung.

Bei näherer Betrachtung (Immersion $^1/_{12}$, Taf. VI) erscheinen die meisten Zellkerne sehr dunkel, fast schwarz gefärbt, sie sind sehr chromatinreich, haben öfters eine unregelmäßig gebuchtete, ausgezogene Form und weisen einen oder zwei Nukleolen auf. Das sehr stark basophile, körnige Protoplasma solcher Zellen ist mäßig reichlich ($M°$). In manchen Gruppen erscheinen die Zellen wie verklebt, versintert, so daß es oft unmöglich ist, eine Grenze zwischen einzelnen Zellen zu finden (M' links oben und unten). Diese Zellen liegen hier so dicht und scheinen durch diese Lage so stark abgeplattet zu sein, daß man beim Drehen der Mikrometerschraube (die Präparate waren 2,5 μ dick ge-

---

[1]) Wir beginnen unsere Beschreibung mit Fall III, da hier die Veränderungen auch für andere Fälle maßgebend waren.

schnitten) auf verschiedener Tiefe immer neue Zellen finden konnte, was bei den übrigen Zellen nicht der Fall war. In der Nähe dieser Gruppen finden sich auch einzelne Zellen dieser Art, die aber deutlich größer erscheinen, ein etwas breiteres stark basophiles, körniges Protoplasma und einen etwas helleren, chromatinreichen, mehr runden, nukleolenhaltigen Kern aufweisen (*M*° oben). Aber auch solch große Zellen erscheinen oft untereinander verklebt (*M'* links), man findet dann nicht nur keine Grenzen zwischen dem Protoplasma benachbarter Zellen, sondern auch die Kerne solcher Zellen berühren sich fast bis zur Konfluenz (*M* unten u. M^2).

Außer diesen großen Zellen fand sich noch eine geringere Zahl von kleineren Zellen, die ebenfalls einen dunklen Kern und stark basophiles Plasma trugen und die dieser Gruppe anzugehören schienen (*m*).

Von dieser Zellgruppe führten deutliche Übergänge zu den Myeloblasten, wobei der Kern deutlich heller, die Struktur feiner, die Kernkörperchen deutlicher und zahlreicher und das Protoplasma auch zum Teil heller zu werden begann. Solche Zellen waren schwer einerseits von den dunkelkernigen Zellen, andererseits von den Myeloblasten zu unterscheiden (*Mb'*). Besonders oft lagen diese Zellen in großen Gruppen mit den oben bezeichneten zusammen und räumlich von den Granulozyten getrennt.

Was die Myeloblasten betrifft, so waren sie in großer Zahl zu finden (s. u.), sie lagen meistens in Gruppen, öfters mit den dunkelkernigen Zellen oder mit Granulozyten vermischt.

Erythroblasten konnten nicht immer mit Sicherheit rekognosziert werden.

Was die Megakaryozyten betrifft, so waren sie nicht besonders zahlreich, sie lagen im Parenchym zerstreut, an manchen Stellen aber traten sie etwas mehr gehäuft auf. Ein Teil derselben war sehr gut ausgebildet, ihr Kern dunkel und deutlich strukturiert, er enthielt mehrere Nukleolen. Es war aber auch eine gewisse Zahl unter diesen Zellen zu finden, deren Kern sehr blaß sich färbte, wo seine Struktur verwischt war, die Nukleolen nicht zu sehen waren und wo das Protoplasma blaß und sehr spärlich erschien; diese Zellen schienen im Zustand beginnender Auflösung sich zu befinden. In manchen Megakaryozyten fanden sich einfache nur leicht gebuchtete Kerne, in anderen wieder fanden sich zwei dicht aneinander liegende Kerne, die in ihrem Habitus ganz den Kernen der dunklen Zellen entsprachen (Taf. VII, *MK*). Es muß noch hervorgehoben werden, daß in manchen Megakaryozyten das ganze Protoplasma, und besonders an den Rändern fein rot granuliert (Methylgrünpyronin) erschien, die Granulation schien manchmal aus dem in Fortsätze ausgezogenen Protoplasma herauszutreten, sie fand sich auch in der Nähe solcher Zellen zer-

streut (*MK*). Meistens lagen die Megakaryozyten im Parenchym ganz lose, ohne von anderen Zellen berührt zu sein, es war dann um sie ein deutlich wahrnehmbarer Raum zu sehen; es fanden sich aber oft solche Zellen, die inmitten zwischen dunkelkernigen Zellen oder Myeloblasten, fast durch sie verdeckt, lagen. Meistens waren das Zellen mit blassen degenerierten Kernen. Auch sahen wir die Megakaryozyten öfters in venösen Kapillaren mit verschiedenen anderen Zellen, auch mit den dunkelkernigen vermischt.

Polychrom - Färbung (Taf. VII). Was die oben beschriebenen dunkelkernigen Zellen betrifft, so hatten sie hier im allgemeinen ganz dieselben Eigenschaften, der Unterschied bestand darin, daß die dunkle Farbe der Zellen nicht so deutlich hervortrat, wie bei der Färbung mit Methylgrünpyronin. Das Protoplasma war meistens deutlich strukturiert (*M'*) und was den Kern betrifft, so war er in den kleinen Exemplaren sehr chromatinreich, die Nukleolen erschienen sehr undeutlich, während in den großen das Chromatin in Klümpchen auftrat und mehrere Nukleolen zu sehen waren (*M'*). Auch hier sahen wir sehr oft diese Zellen in Nesterform vorkommen, sie schienen dann verklebt (*M'* links), auch fanden sich synzytiale Nester von nur 2, 3 oder 4 Zellen (*M'* rechts). Bei dieser Färbung konnte man sehr deutlich sehen, daß zwischen den dunkelkernigen Zellen nie Granulozyten vorhanden waren — letztere lagen immer in besonderen Gruppen (*Mz*); öfters schon, aber nicht besonders oft, konnte man Erythroblasten in mäßiger Zahl untermischt finden, meistens aber fanden sie sich am Rande der Nester zerstreut (*Eb.*).

Hier war der Unterschied zwischen den dunkelkernigen Zellen und den Myeloblasten (*Mb*) deutlich zu sehen — er lag besonders in der Kernstruktur, die bei den Myeloblasten viel heller erschien, auch waren die Nukleolen in letzteren deutlich kleiner und von mehr runder Form. Übergangsformen waren hier schwer zu konstatieren.

Triazidfärbung (Taf. VIII). Die dunklen Zellnester treten hier nicht so deutlich hervor, man erkennt sie erst bei starker Vergrößerung. Hier haben die Zellen meistens einen düsteren grau-blau gefärbten Kern mit mehreren Nukleolen (durch einen bedauerlichen Unfall — Bruch des Präparates am Ende der Arbeit — konnten hier die Nukleolen nicht aufgezeichnet werden), das Protoplasma ist ebenfalls düster und dunkelrot gefärbt, es erscheint öfters deutlich strukturiert (*M* links). Nicht immer aber konnten hier diese Zellen von den Myeloblasten (*Mb*) unterschieden werden — es war dies nur dann möglich, wenn die oben beschriebenen Eigentümlichkeiten im Kern und Protoplasma besonders stark hervortraten. Viel deutlicher schon erschienen die Erythroblasten (*Eb.*), man fand sie hier öfters den Zellnestern beigemischt, während Granulozyten ganz separat lagen.

Hervorheben möchten wir noch, daß nirgends Übergänge von den dunkelkernigen Zellen zu den granulierten und zu den Erythroblasten zu finden waren, letztere ließen sich sehr leicht von den ersteren unterscheiden. Typische Lymphozyten waren sehr spärlich zu sehen; eine Verwechslung derselben mit den dunkelkernigen Zellen war, wie aus den Abbildungen zu ersehen, ausgeschlossen. Eosinophile Zellen waren hier sehr selten.

Milz. Die Struktur der Milz ist gänzlich verwischt, der Schnitt sieht wie ein Knochenmarksschnitt aus, der Unterschied besteht in dem Vorhandensein einer etwas fibrös verdickten Kapsel und teilweise erhaltener Trabekel. Von Follikeln ist nichts zu sehen. Die Milz stellt einen Haufen von myeloischen Zellen vor, die durch feine bindegewebige Septen getrennt sind, manchmal erkennt man noch deutlich die Sinuswände und größere Gefäße. Auf diesem scheinbar monotonen Grund sieht man sehr zahlreiche Gruppen von dunklen Zellen, die meistens zu 2, 3 bis 5 zusammen liegen, sehr selten finden sich diese Zellen in großen Gruppen. Die Zellen treten hier einzeln deutlich hervor, manchmal aber erscheinen sie miteinander verklebt, sie zeigen bei der Giemsa-Färbung einen sehr dunklen blauen Kern mit sehr deutlicher Struktur — man sieht mehrere gröbere Chromatinteilchen, die durch deutliche Fäden verbunden sind, oft sind die Kerne auch pyknotisch. Das Protoplasma ist ebenfalls stark basophil, düsterblau gefärbt, es ist manchmal sehr fein blau granuliert. In manchen Zellen ist die Granulierung besonders deutlich (bei Polychrom-Färbung), ungleich groß, zum Teil versintert (vgl. Taf. X, Fig. C, Nr. 7), sie liegt öfters in konzentrischen Reihen oder füllt das ganze Protoplasma aus, das dann öfters kleine Fortsätze aussendet. Die letztere Zellform tritt in verschiedener Größe auf — von der gewöhnlichen Größe eines Myeloblasten bis zur Größe eines kleinen Megakaryozyten. Im letzteren Fall ist der Kern oft deutlich gebuchtet und sogar gewunden. Die einkernigen kleineren Zellen befinden sich sehr oft im Stadium der Karyomitose. Kleinere Zellen vom beschriebenen Habitus sind sehr selten zu sehen. Die dunkelkernigen Zellen liegen meistens im Retikulum, man findet sie aber auch in den Kapillaren und Sinus.

Was die Megakaryozyten betrifft, so fanden sie sich hier sehr selten. Meistens waren das ganz kleine Exemplare, die einen etwas größeren typisch gewundenen Kern und im Protoplasma die von Schridde beschriebenen blauen Granula hatten. Die Kernstruktur der Megakaryozyten war mit der Struktur der dunkelkernigen Zellen absolut identisch.

Außer typischen Megakaryozyten fanden sich noch große Zellen mit mehreren (3—5) Kernen vom Habitus der dunkelkernigen Zellen

und mit breitem, stark basophilen Protoplasma. Die Zellen waren meistens granulos (Polykaryozyten). Des weiteren fanden sich noch massenhaft Myeloblasten, neutrophile Myelozyten und Polymorphkernige. Eosinophile waren sehr spärlich, die Lymphozyten lagen in einzelnen Exemplaren zerstreut, während Erythroblasten und Plasmazellen reichlich zu finden waren. Alles das war regellos verteilt und stark mit Erythrozyten durchgemischt.

Retroperitonealdrüsenpaket. Es bestand aus mehreren kirsch- und erbsengroßen Drüsen; ein pflaumengroßer Teil derselben, aus 4 etwas fester verwachsenen erbsengroßen Drüsen bestehend, wurde ausgeschnitten und zur mikroskopischen Untersuchung verwendet. Das die Drüsen zusammenhaltende Bindegewebe enthielt mehrere Gefäße, es war teilweise stark myeloid infiltriert. Was die Drüsensubstanz betrifft, so war von der Drüsenstruktur keine Spur zu sehen, nur an manchen Stellen konnte man etwas dichter liegende Lymphozyten finden. Das Retikulum war teilweise gut erhalten. Die das letztere ausfüllenden Zellen lagen nicht besonders dicht, sie bestanden aus massenhaften Myeloblasten, Myelozyten, polynukleären Neutrophilen, Erythrozyten und Erythroblasten. Eosinophile waren hier ebenfalls spärlich zu sehen. Auch fanden sich stellenweise einkernige Mastzellen. Sämtliche diese Zellen waren manchmal mit kleinen Lymphozyten untermischt. Außer diesen Zellen fanden sich auch die oben von uns erwähnten, nicht besonders großen, dunkelkernigen Zellen, die meistens viel spärlicher hier zu sehen waren. Sie lagen zu einzelnen Exemplaren, selten zu 2 oder 3. Große Zellnester waren nicht vorhanden. Karyomitosen waren in ihnen öfters zu sehen. Die Zellen hatten ganz dieselben Eigenschaften, wie die oben beschriebenen, auch fand sich in ihnen die blaue Granulation. Ihre Kerne waren sehr gebuchtet, oft sichelförmig. Kleine Plasmazellen waren nicht spärlich.

Megakaryozyten fanden sich sehr selten, besonders die größeren Formen; etwas zahlreicher konnte man die ganz kleinen Exemplare sehen, sie waren manchmal von den dunkelkernigen größeren Zellen schwer zu unterscheiden. Einzelne kleinere Megakaryozyten konnte man in den ausführenden Gefäßen finden; hier besonders war es sehr leicht, die deutlichen Unterschiede zwischen den Myeloblasten und dunkelkernigen Zellen zu verfolgen.

Drüse am Milzhilus. Die mikroskopischen Veränderungen waren ganz dieselben. Der einzige Unterschied bestand in dem Verhalten der Megakaryozyten, sie fanden sich hier in besonders reichlicher Zahl, in manchen Gesichtsfeldern (Immersion) bis zu 5 Stück. Es waren das ausschließlich kleinere Exemplare, mit leicht gebuchtetem Kern. Außerdem fanden sich in nicht spärlicher Zahl Polykaryozyten mit 3—5 Kernen, die die typische Struktur der Megakaryozytenkerne

hatten. Auch bei Methylgrünpyroninfärbung war die (gelblichrote) Granulation in den Megakaryozyten besonders am Protoplasmarande sehr schön zu sehen.

Leber. Unter der Kapsel überall ausgedehnte myeloische Wucherung, die sich in die Leberkapillaren fortpflanzt. Letztere stark dilatiert, besonders in den peripheren Azinusteilen. Zellbalken komprimiert, einzelne Zellen sind fettig entartet und erscheinen vom Zellverbande losgerissen. In den Kapillaren, besonders in den peripheren Azinusteilen, enorme Mengen myeloischer Zellen und Erythroblasten. Dunkelkernige Zellen sind hier sehr selten zu sehen, sie treten nur vereinzelt hervor. Megakaryozyten sind in den Kapillaren nicht zu finden, öfters sieht man sie in den kleineren Venen, sie sind meistens von geringer Dimension. Das interazinöse Bindegewebe ist ebenfalls zellig infiltriert, es finden sich aber hier nur spärliche myeloische Elemente.

Nieren. Kolossale Hyperämie, sehr stark erweiterte und mit Blut prall gefüllte Kapillaren, besonders an der Grenze zwischen der Rinden- und Kortikalsubstanz, wodurch die Nierenkanälchen plattgedrückt erscheinen. Außerdem trübe Schwellung des Parenchyms. In der Kortikalsubstanz mehrere Blutbildungsherde, die aus Myeloblasten, Myelozyten und vereinzelten dunkelkernigen Zellen bestehen. Keine Megakaryozyten.

Epikrise. Wir hatten also in sämtlichen blutbildenden Organen, außer dem üblichen Befunde von myeloischer Wucherung und Metaplasie in Form von sehr reichlichen Myelozyten, Myeloblasten, Erythroblasten, Plasmazellen und Megakaryozyten, noch Zellen vorgefunden, die in ihrem ganzen Habitus, in ihrer Lage und Gruppierung sich deutlich von anderen Zellen unterschieden. Es waren das stark basophile Zellen mit einem dunklen Kern, der besonders in den Drüsen und in der Milz an die Struktur des Megakaryozytenkernes erinnerte.

Diese Zellen lagen in der Milz, Leber und in den Drüsen meistens vereinzelt oder zu 2—3 Stück zusammen, im Knochenmark aber fanden sie sich in Form von dichten Nestern, in welchen sie zusammengeklebt erschienen. Die Zellen trugen im Protoplasma öfters feine oder gröbere basophile Granula, die identisch mit der Granulation der Megakaryozyten zu sein schienen; die Größe der Zellen schwankte sehr, und zwar fanden sich auf einer Seite Exemplare von der Größe eines Myeloblasten, auf der anderen aber Zellen, deren Umfang dem kleinerer Megakaryozyten entsprach; zwischen beiden Formen fanden sich verschiedene Übergangsstufen, so daß es manchmal schwer war, die Zugehörigkeit einer Zelle zu bestimmen. Auf der anderen Seite aber fanden sich besonders im Knochenmark deutliche

Übergänge von diesen Zellen zu den Myeloblasten, während Übergänge zu Myelozyten und Erythroblasten nicht zu finden waren. In der Milz und in den Drüsen fanden sich ferner typische Polykaryozyten, deren Kerne einerseits mit den Megakaryozytenkernen, anderseits mit den Kernen der dunklen Zellen in bezug auf ihre Struktur übereinstimmten, während im Knochenmark diese Zellen einen seltenen Befund darboten.

Fall V.

(Taf. X, Fig. *A*, *B*, *C*, *D*.)

Knochenmark (Tibia). Das Knochenmark war von feinen Knochenbalken durchsetzt, von etwas flüssiger Konsistenz, rot. Mikroskopisch fanden sich hier massenhafte Myeloblasten und Myelozyten, spärliche Riesenzellen von kleiner Form mit deutlich granuliertem Protoplasma mit Erythroblasten und Erythrozyten untermischt. Die oben beschriebenen dunkelkernigen Zellen waren sehr spärlich, sie fanden sich zu 2—5 Stück zusammenliegend, sie trugen immer einen deutlichen Megakaryozytenkern und öfters auch Schriddesche Granula.

Milz. Kapsel zart. Follikeln deutlich, manche sogar mit Keimzentren. Trabekeln etwas verschmälert, das Retikulum allenthalben vermehrt, stellenweise fibrös. In der Pulpa, außer gewöhnlichen Pulpazellen und Lymphozyten, massenhaft Myeloblasten, besonders in den Sinus, die Erythroblasten öfters in Karyokinese. Granulozyten sind in sehr spärlicher Zahl zu finden. Außer diesen Zellen treten in der Pulpa dunkelkernige Zellen vom oben beschriebenen Charakter auf, die meistens etwas größer als die Myeloblasten sind, es finden sich aber auch größere Exemplare. Ihre Form ist meistens rund, oval, manchmal ist das Protoplasma in Form eines Fortsatzes ausgezogen. Der Kern erscheint rund, manchmal aber gebuchtet; solche Zellen sehen, wenn sie größer sind und besonders wenn das Protoplasma Granula enthielt, einem kleinen Megakaryozyten sehr ähnlich aus. Diese Zellen lagen in der Pulpa vereinzelt, öfters aber waren sie zu 2—5 Exemplaren reihenweise geordnet. Diese Zellen fanden sich auch manchmal in den Follikeln besonders in den peripherischen Bezirken derselben (vgl. Fig. *C*, Nr. 7).

Megakaryozyten waren sehr spärlich, es waren das durchwegs kleine Exemplare, durch Übergänge mit den vorigen Zellen verbunden.

Drüse neben dem Coecum. (Taf. X, Fig. *A*, *B*, *C*, *D*.) Kapsel teilweise myeloid infiltriert. Follikel deutlich sichtbar, klein, ohne Keimzentren. Die übrige Struktur deutlich erhalten. Zwischen den Follikeln, in den Sinus und in den Marksträngen reichlich Myeloblasten, spärliche Granulozyten und Plasmazellen mit Lymphozyten untermischt. Außer

diesen Zellen fanden sich auch hier die oben beschriebenen dunkelkernigen Zellen; sie lagen in großer Zahl zwischen den Follikeln, in den interfollikulären Trabekeln und in den subkapsulären — und besonders in den Markstrangsinus. Diese Zellen fanden sich auch in der äußeren Peripherie des Follikels. Sie lagen hier in einzelnen Exemplaren, manchmal aber gruppenweise zu 2—5 Stück (*D*, Nr. 3). Sehr oft waren in ihnen mitotische Teilungsfiguren zu finden. Die Größe dieser Zellen variierte stark, die größeren Exemplare waren schon schwer von den kleinen Megakaryozyten zu unterscheiden, besonders wenn sie gebuchtete Kerne hatten. Außerdem traten noch Zellen von demselben Charakter auf, die aber 2—5 Kerne aufwiesen (*B*, *C*, Nr. 4—6, *D*, Nr. 2, 4). Manche dieser Zellen schienen durch direkte Kernteilung zu entstehen, auf der anderen Seite aber konnte man hier ebenso wie im Falle III im Knochenmark Zellen auffinden, die so dicht beieinander lagen, daß ihre ev. Konfluenz sehr wahrscheinlich schien (*D*, Nr. 3).

In einer beträchtlichen Zahl von einkernigen Zellen dieser Art, in den großen, ebenso wie in den kleineren, fand sich im Protoplasma eine sehr dichte, ungleichmäßig große Granulation, die das ganze Protoplasma bedeckte und die sich mit Polychrom und mit Giemsalösung dunkelblau färbte (Fig. *C*, Nr. 7). Diese Granulation, die oft verklebt erschien, konnte hier durch keine andere Färbmethode (Triazid, Methylgrünpyronin) dargestellt werden.

In den interfollikulären Trabekeln waren manchmal Erscheinungen zu sehen, die für die Entstehung der dunkelkernigen Zellen aus Fibroblasten (oder Retikulumzellen) zu sprechen schienen. Diese Bindegewebszellen waren hier öfters saftreicher und dichter, man fand ihre Fortsätze schon deutlich eingezogen, ihr Kern war fast rund, die ganze Zelle sah zum Teil noch einer Bindegewebszelle, zum Teil aber der oben beschriebenen dunkelkernigen Zelle ähnlich aus (Fig. *A* — *M* °). Karyomitosen waren hier nicht vorhanden.

Es ist möglich, daß die Form dieser Zellen durch das Medium (fibröses Bindegewebe), in dem sie sich entwickelte, bedingt war, weshalb wir diesen Befund einfach notieren, ohne vorläufig aus ihm bindende Schlüsse zu ziehen.

Es fanden sich noch hier an verschiedenen Stellen (nicht in den Follikeln) kleine, fast strukturlose, pyknotische, nackte Kerne, deren Charakter schwer zu beurteilen war. Es ist möglich, daß es pyknotische Kerne der kleineren Exemplare der dunkelkernigen Zellen waren.

Was die Megakaryozyten betrifft, so waren sie hier reichlich, meistens in Form sehr kleiner Exemplare; große typische Megakaryozyten waren äußerst selten. Eine deutliche Granulation war in ihnen selten zu finden.

Mesenterialdrüse. Die Struktur der Drüse ist gänzlich verwischt, die ganze Drüse ist myeloid metaplasiert, zwischen den myeloiden Zellen finden sich Lymphozyten zerstreut. Außerdem finden sich hier die oben beschriebenen dunkelkernigen Zellen und kleine Megakaryozyten von dem oben bei der Coecumdrüse beschriebenen Charakter und in derselben Gruppierung.

Leber. Reichlich myeloide Zellen in den erweiterten Kapillaren, es waren das meistens nur Myeloblasten. Dunkelkernige Zellen und Megakaryozyten sind nicht vorhanden. Die Leberzellbalken sind stark verschmälert. Das interazinöse Gewebe ist nicht infiltriert.

Niere. Zwischen dem Parenchym interstitielle Einlagerungen von myeloiden Zellen, ebenfalls ohne Beimischung von anderen Zellarten, auch keine Megakaryozyten.

Herz. Zwischen den Muskelfibrillen spärliche Nester von myeloischen Zellen. Keine Megakaryozyten.

Thyreoidea zeigt keine myeloiden Formationen auf.

Epikrise. Hier hatten die Veränderungen in den blutbildenden Organen einen rein myeloblastischen Charakter. In sämtlichen diesen Organen, besonders aber in der Milz und in den Drüsen, fanden sich dieselben eigenartigen Zellen, die auch hier deutliche Beziehungen zu den Megakaryozyten und zu den Polykaryozyten auswiesen. Es muß noch der Umstand hervorgehoben werden, daß typische große Megakaryozyten sehr spärlich waren und daß große Zellnester von den oben beschriebenen Gebilden sich hier nicht fanden, vielmehr lagen letztere nur vereinzelt oder höchstens zu mehreren vereinigt. Dafür aber fanden wir in diesen Zellen ganz eigenartige Granula, die tinktoriell nur mit der Granulation der Megakaryozyten übereinzustimmen schienen. In der Coecumdrüse waren anscheinend die Veränderungen von sehr frischem Charakter.

Fall II.

(Taf. IX, Fig. *A*, *B*, *C*, *D*).

Es wurde zur histologischen Untersuchung ein kleines Stück von einer Halsdrüse in vivo exstirpiert. Die Struktur der Drüse ist stark verwischt, die Follikeln sind zu kleinen Gruppen von Lymphozyten reduziert. Der Rest der Drüse besteht aus sehr dicht gelagerten hellkernigen großen Zellen, die einen fein granulierten großen Kern und ein sehr spärliches, ebenfalls fein granuliertes Protoplasma aufweisen. Diese Zellen, die als nicht ganz normale Myeloblasten zu deuten sind, haben manchmal undeutliche Konturen, wodurch der Eindruck eines Synzytiums erweckt wird. Zwischen diesen Zellen liegen in großer Zahl kleinere Zellen, die sehr dunkle Kerne und ein spärliches Protoplasma haben (*M'*). Der Kern hat keine deutliche

Struktur, er erscheint etwas pyknotisch; ist die Struktur desselben etwas deutlicher, dann ist sie fein granuliert und weist einen kleinen Nukleolus auf. Diese Zellen sind rund, wenn sie vereinzelt liegen, öfters aber liegen sie in dichten Nestern (*M*), dann ist ihre Form ausgezogen, gewunden und überhaupt sehr bizarr. Letztere erinnern sehr an die Nester vom Fall III. Manche dieser Zellen befinden sich im Zustand der Karyomitose.

In der Nähe dieser Zellnester sieht man kleine klumpige Schollen, die sich mit Methylenblau blau (Fig. *A*—*X*), mit Pyroninmethylgrün rötlich färben. Es ist möglich, daß wir hier mit abgeschnürten Protoplasmateilen dieser Zellen zu tun haben.

Außer diesen Zellen finden sich vereinzelte Megakaryozyten, die ebenfalls stark pyknotische Kerne aufweisen und außerdem in reichlicher Zahl mehrkernige Gebilde, die 2 bis 20 Kerne enthalten, die teilweise sehr starke Affinität zu basischen Farbstoffen aufweisen. Die Kerne liegen meistens dachziegelartig in Form eines Kranzes oder unregelmäßigen Viereckes und sind von einem sehr spärlichen, nicht deutlich konturierten, fein granulierten, basophilen Plasma umgeben. Diese mehrkernigen Zellen (Polykaryozyten) sind sehr den im vorigen Fall beschriebenen ähnlich (Fig. *C* u. *D*). Es finden sich hier noch spärliche Lymphozyten, Erythrozyten und etwas reichlicher Erythroblasten (Fig. *A*—*Eb.*). Granulozyten sind nicht zu finden.

Epikrise. Hier zeigte die Drüse ein völlig abweichendes Bild, das aber in gewisser Beziehung sehr ähnlich den vorigen Bildern war. Die Ähnlichkeit bestand in dem Auftreten von Polykaryozyten und von großen Gruppen von verklebten Zellen, die meistens der sehr dunklen Variante der im vorigen Fall vorgefundenen Zellen zu gleichen schienen. Der Unterschied bestand darin, daß die Kerne dieser Zellen undeutliche Kernstruktur und sehr bizarre Formen aufwiesen, die in Miniatur an die Form der Megakaryozytenkerne erinnerten, und daß wir hier keine granulierten Zellen und keine Übergänge zu den Megakaryozyten finden konnten, eher schon waren Übergänge zu Polykaryozyten zu sehen.

Die hier zwischen den Zellen vorgefundene amorphe, strukturlose Substanz scheint aus abgeschnürten, vielleicht blutplättchenbildenden Teilen des Protoplasmas der dunklen Zellen zu bestehen, wofür erstens die fast völlige Nacktkernigkeit dieser Zellen zu sprechen schien und zweitens der Umstand, daß wir ganz ähnliche (vielleicht mehr deutlich wahrnehmbare) Befunde, besonders in der unmittelbaren Nähe von Megakaryozyten, mit denen doch diese Zellen verwandt sind, auch im Fall III erhoben hatten.

In Anbetracht der auf S. 39ff. bei der Myelose und bei verschiedenen pathologischen Zuständen geschilderten Blutzellenbefunde, die

wir in Beziehung zu den Befunden bei der Myeloblastenleukämie brachten, war es unbedingt notwendig, auch dort die blutbildenden Organe auf das Vorkommen einer entsprechenden Zelle hin zu revidieren. Wir haben nun zu diesem Zweck Präparate von 10 Fällen vulgärer leukämischer Myelose untersucht und sind zu folgendem Ergebnisse gekommen.

Was die dunkelkernigen Zellen betrifft, so haben wir sie in keinem Fall vermißt. Wir fanden sie hier aber meistens nur im Knochenmark, in der Milz und in der Leber; in den Drüsen (sogar myeloisch metaplasierten) fanden wir sie nie. Am zahlreichsten fanden wir die Zellen im Knochenmark, sie lagen hier in kleinen Nestern, die aus 2—3—5 mäßig großen charakteristisch aussehenden Zellen bestanden. Sie waren meistens rund, öfters auch abgeplattet oder ausgezogen. Nicht immer konnten wir in ihnen die oben beschriebene basophile Granulation auffinden. In der Milz waren diese Zellen viel spärlicher, am spärlichsten sah man sie in der Leber, wo sie in den Kapillaren mit anderen myeloischen Elementen zusammen lagen. Im Knochenmark und in der Milz lagen die Zellen meistens zwischen Myeloblastenherden, man sah sie auch zwischen Myelozyten liegen.

Was die Megakaryozyten betrifft, so fanden sie sich in verschiedener Zahl und in typischer Form vor. Nur in manchen Fällen, die eine besondere Berücksichtigung verdienen, sah man sie in kolossaler Zahl auftreten. So z. B. in einem Falle von chronischer Myelose, der mit Benzol während 5 Monaten vergeblich behandelt wurde[1]) (keine Leukozytenverminderung, deutliche Verkleinerung der Milz und der Leber) und der nach einer 3tägigen Pneumonie letal endete, fanden sich die Megakaryozyten im Knochenmark in kolossaler Zahl — in manchen Gesichtsfeldern konnte man deren bis 30 Stück (Zeiß *D*, Ok. 3) aufzählen. Es waren das teilweise typische Megakaryozyten, in der Mehrzahl aber viel kleinere Exemplare, die sich von den dunkelkernigen Zellen nur durch ihre Größe, das stark entwickelte Protoplasma und durch die leicht gebuchtete Kernform unterschieden. Die Granulation war in beiden Formen deutlich sichtbar, zeigte aber in den kleineren Exemplaren, die streng runde Form hatten, keine Tendenz zur Blutplättchenbildung. Die Zellen lagen meistens im Parenchym, man fand sie aber nicht selten auch in den Knochenmarkskapillaren. In der Milz und der Leber waren die Megakaryozyten nicht zu sehen.

Auch in anderen Fällen von Myelose waren sie sehr reichlich zu finden, besonders in denen, die eine Zeitlang früher mit Röntgenstrahlen behandelt wurden. In diesen Fällen fanden sie sich auch in der Milz in beträchtlicher Zahl. In noch anderen sah man sie in der Leber und

[1]) Dieser Fall wurde ebenfalls schon von uns (8) in der Wiener klin. Wochenschrift als Fall VI veröffentlicht.

zwar in den Kapillaren, wo sie wegen ihrer Größe als embolisiert aufgefaßt werden konnten.

Was pathologische (nicht leukämische) Fälle betrifft, so konnten wir folgende untersuchen: Sepsis, Granulom, Tuberkulose, perniziöse Anämie und schwere Anämie unbekannter Herkunft. In sämtlichen diesen Fällen, mit Ausschluß der Tuberkulose, fand sich eine deutliche myeloide Metaplasie und zwar war das Femurknochenmark teilweise oder gänzlich rot und die Milz zeigte starke myeloide Metaplasie. Was das Knochenmark betrifft, so fanden wir hier die dunkelkernigen Zellen in Nesterform und auch in einzelnen oder mehreren Exemplaren. Die Nester waren öfters ziemlich groß und bestanden aus 3—10 Zellen. Die einzelnen Zellen hatten manchmal deutlich verdichtete, fast pyknotische Kerne, die Granulation war selten zu sehen.

Was die Milz betrifft, so fanden wir hier diese Zellen selten und in bedeutend geringerer Zahl.

Die Megakaryozyten fanden wir nur im Knochenmark (Femur) und zwar in oft (außer bei perniziöser Anämie) vermehrter Zahl. Es waren das durchwegs gut ausgebildete Exemplare mit typischer Kernform. Kleinere Exemplare konnten hier nicht gefunden werden.

Ganz anders lagen diese Verhältnisse im Knochenmark kurzer Knochen. Zu diesem Zwecke wurde das Rippenmark nicht nur bei Sepsis und perniziöser Anämie, sondern auch bei mehreren (6) Empyemfällen (Erwachsene und Kinder) untersucht. Hier fanden wir in Ausstrichpräparaten kleine typische dunkelkernige Zellen mit typischer Kernstruktur der dunkelkernigen Blutzellen und mit deutlichem Protoplasmasaum, in dem manchmal Granula lagen.

Diese Zellen sahen, je nach der Herstellungsart derselben, verschieden aus. In den trockenfixierten und mit Polychrom oder mit May-Giemsa gefärbten Präparaten zeigten die violettrot gefärbten Kerne die Struktur unserer dunkelkernigen Blutzellen, während das stark basophile Protoplasma manchmal mehr oder weniger zahlreiche nicht besonders feine Granula aufwies, die mit Polychrom bläulichrot und mit Giemsa rein rot sich färbten. In den feucht fixierten und mit Giemsalösung gefärbten Präparaten waren diese Zellen ganz den dunkelkernigen Zellen ähnlich, die wir bis jetzt im Parenchym gefunden haben: ihr dunkelblau gefärbter Kern zeigte ein deutliches chromatisches Netz mit mehreren Verdichtungen und deutlichen Kernkörperchen, während die im stark basophilen Protoplasma ev. vorhandenen Granula dunkelblau sich färbten. Solche Zellen waren dann ganz den Zellen aus der Taf. X, Fig. *C*, Nr. 7 ähnlich.

Was die Megakaryozyten betrifft, so fanden wir dieselben in zahlreichen Exemplaren von verschiedener Größe. Außer großen Exemplaren mit gewundenem Kern, fanden wir zahlreiche Zellen, die viel kleiner als diese waren, und zwar war der runde Kern nicht viel größer als ein Myeloblastenkern, während das Protoplasma schon bedeutend breiter hervortrat und immer eine äußerst dichte, sehr feine Granulierung aufwies, die in Trockenpräparaten, die mit Polychrom, und in feuchtfixierten, die mit Giemsa gefärbt waren, bläulichrot sich färbte, während sie in Trockenpräparaten, die nach May-Giemsa gefärbt waren — rot erschien.

Wir müssen hier aber auf einen gewissen Unterschied, der zwischen der Kernstruktur unserer dunkelkernigen Blutzellen und der der kleineren Megakaryozyten besteht, aufmerksam machen. Und zwar sind die Chromatinfäden der letzteren deutlich dicker, sie haben etwas verschwommene Konturen und das Netz ist deutlich lockerer als in den ersteren. Dieser Unterschied trat besonders deutlich bei Erwachsenen hervor, während bei Kindern die Megakaryozytenkerne mit den Kernen unserer dunkelkernigen Blutzellen absolut übereinstimmten.

Was andere Organe betrifft, so haben wir dort weder die dunkelkernigen Zellen, noch die Megakaryozyten gefunden, nur im Fall von Sepsis konnten wir in der Leber embolisierte Megakaryozyten in gut ausgebildeten Exemplaren und in spärlicher Zahl auffinden.

Bei dieser Gelegenheit glauben wir noch die Befunde, die wir bei der histologischen Untersuchung der Lymphadenose (3 Fälle) erhoben haben, berücksichtigen zu müssen. Typische dunkelkernige Zellen konnten wir mit Sicherheit nicht rekognoszieren; zwar sahen wir hier im Knochenmark kleine Nester von dunkelkernigen sehr kleinen Zellen, letztere waren aber selten so charakteristisch, daß man sie für unsere Zellen annehmen könnte.

Was die Megakaryozyten betrifft, so fanden wir sie in jedem Fall und zwar nur im Knochenmark. Sie waren aber meistens schon etwas difformiert, abgeplattet, ausgezogen, der Kern zeigte keine deutliche Struktur mehr, im Protoplasma konnte man die Granulation nur in Spuren auffinden.

Was normales Gewebe betrifft, so haben wir das rote Knochenmark kurzer Knochen (Rippe) nur einmal im Ausstriche zu untersuchen Gelegenheit gehabt (neugeborenes Kind — Asphyxie). Wir fanden dort (Trockenpräparate mit May-Giemsa gefärbt) Megakaryozyten in gut erhaltenen größeren und auch kleineren Exemplaren und außerdem spärliche große typische rund- und dunkelkernige Zellen, die hier absolut identisch mit den Zellen vom Fall I waren (vgl. Taf. II, Nr. 2, 3). Die Identität äußerte sich in der Kernstruktur und in der Beschaffenheit des Protoplasmas, das manchmal typische azurophile

Granula in mäßiger Zahl aufwies. Zellen, die als Übergänge zu den Megakaryozyten gelten könnten, waren hier spärlich.

In Schnitten aus dem Femurknochenmarke konnten wir zwischen den Fettareolen, außer spärlichen kleineren Megakaryozyten, auch dunkelkernige Zellen von geringer Dimension auffinden, die besonders durch die charakteristische Granulation auffielen und deren Kern nicht so deutlich strukturiert war.

Diese Zellen, die meistens kaum eine Myeloblastengröße erreichten, waren sehr schwer auffindbar.

Ergebnis der histologischen Untersuchung. Rekapitulieren wir jetzt das Ergebnis der histologischen Untersuchung in bezug auf das Auftreten etwaiger Zellformen, die man mit der früher von uns beschriebenen Blutzelle identifizieren könnte, so sehen wir, daß wir in normalen, so gut wie in pathologischen Blutbildungsorganen eine Zelle in schwankender Zahl vorfanden, die bis jetzt, wie es scheint, noch keine Berücksichtigung fand.

Es ist das eine Zelle, die in verschiedener Größe auftreten kann, die einen deutlich strukturierten Kern aufweist, der in mancher Hinsicht an die Struktur des Megakaryozytenkerns erinnert und ein stark basophiles Protoplasma hat, in welchem fast konstant charakteristische basophile Granula sich finden, die tinktoriell mit der Granulation der Megakaryozyten identisch sind und die in Ausstrichpräparaten als azurophile imponieren. Diese Granulation hat nichts mit der neutrophilen Gemeinsames und muß als eine ganz neue spezifische Granulation aufgefaßt werden. Diese Zelle zeigt einerseits deutliche Übergänge zu den Myeloblasten, andererseits aber geht sie allmählich in Megakaryozyten oder Polykaryozyten über.

Bei der Leukämie, besonders bei ihrer myeloblastischen Form kommt sie besonders reichlich im Knochenmark vor und zwar in Form von dichten Nestern oder von kleinen Gruppen. In anderen Organen ist ihre Zahl viel spärlicher, sie liegt dort selten in großen Gruppen zusammen.

Ganz dieselben Zellen finden sich auch bei verschiedenen pathologischen Zuständen, besonders bei perniziöser Anämie und Sepsis; hier ist aber ihre Zahl eine geringere und sie finden sich meistens nur im Knochenmark und in der Milz. Zahlreicher schon finden sie sich im gereizten Rippenmark beim Empyem, besonders bei Kindern.

Ganz dieselben Zellen sind von uns auch im Knochenmark Neugeborener konstatiert worden und sind sie hier in sehr spärlicher Zahl zu finden.

Als das wichtigste Ergebnis unserer Untersuchungen müssen wir die Tatsache hervorheben, daß wir im normalen und pathologischen Knochenmark in Ausstrichpräparaten Zellen auffinden konnten, die ganz identisch mit unseren dunkelkernigen Blutzellen in bezug auf die Kernstruktur und auf die Protoplasmagranulation waren.

VII. Die Identität der neuen Blutzelle mit der Parenchymzelle. Die Myelogonie.

Obwohl wir diese Parenchymzelle schon jetzt mit unserer Blutzelle identifizieren könnten, müssen wir doch erstere zunächst mit anderen Parenchymzellen, die in den Blutbildungsorganen vorkommen, zu vergleichen versuchen. Diese Aufgabe ist, in Anbetracht der von uns im Abschnitt I (S. 2) angeführten Umstände und auch wegen der kolossalen Polymorphie des Zellbestandes des Knochenmarks, eine sehr schwierige und ist deshalb die Lösung derselben in nur beschränktem Maße möglich. Als das beste Terrain für einen solchen Vergleich müssen Rippenmarkausstriche gelten, wo Verhältnisse geschafft werden können, die ganz den bei der Untersuchung des Blutes vorhandenen gleichen (trockenfixierte Präparate). Nur auf diesem Gebiete ist uns die Feststellung der Identität dieser beiden Zellformen in allen Einzelheiten gelungen, wodurch die Beurteilung der Schnittpräparate schon wesentlich leichter sich vollziehen ließ.

Auf den ersten Blick könnte man diese Zelle für einen Myeloblasten halten und tatsächlich war sie bis jetzt mehrmals so gedeutet worden. In den gut ausgebildeten Exemplaren sind aber diese zwei Zellen in ihrem Habitus so verschieden, daß es fast unmöglich ist, dieselben zu verwechseln. Während der Myeloblast einen fein strukturierten, blassen Bläschenkern besitzt, hat unsere Zelle einen ausgesprochen dunklen, sehr chromatinreichen Kern, in dem das Chromatin in dickeren Fäden, die stellenweise zu Knoten sich verdichten, auftritt, wodurch der Kern fast wie ein Megakaryozytenkern aussieht. Auch im Protoplasma finden sich deutliche Unterschiede — in den Myeloblasten ist es deutlich basophil und sehr schwach strukturiert, während es in unserer Zelle, besonders bei Methylgrünpyroninfärbung auffallend stark basophil und deutlich strukturiert erscheint und zudem sehr oft spezifische Granula aufweist, die in die Granulation der Megakaryozyten überzugehen scheinen und als azurophil aufgefaßt werden müssen. Erscheint schon aber im Myeloblasten eine Granulation, dann ist sie neutrophil oder eosinophil, während in unserer Zelle die Granulation immer dieselbe bleibt und bläulichrot sich färbt. Auch die Kernform beider Zellen

weist deutliche Unterschiede auf: die erstere ist rund, höchstens etwas gebuchtet, die zweite ist öfters schon von Anfang an sehr bizarr. Freilich existieren zwischen beiden diesen Zellen Übergangsformen, die dann manchmal schwer zu beurteilen sind, es ist dann die Existenz von typischen Formen entscheidend, besonders wenn sie, wie wir das mehrmals beobachtet hatten, in dichten Nestern liegen, was bei den Myeloblasten selten vorkommt.

Man könnte unsere Zelle auch für einen kleinen Lymphozyten annehmen, das gilt besonders für die kleinen, etwas pyknotischen Formen. Aber hier vermissen wir immer die typische Radkernstruktur, die für die Lymphozyten so charakteristisch ist; auf der anderen Seite aber müssen wir zugeben, daß eine Verwechslung besonders im lymphatischen Gewebe nicht ausgeschlossen zu sein scheint, aber auch hier kommt die Nesterlage der Zellen zu Hilfe. Es ist deshalb in Anbetracht dieses Umstandes sehr wahrscheinlich, daß die bis jetzt von verschiedenen Forschern im Knochenmarke konstatierten Lymphozyten möglicherweise unsere kleinen pyknotischen Zellen waren — eine Vermutung, die durch diesbezügliche weitere Untersuchungen mit verfeinerten Methoden noch ihrer Bestätigung harrt.

Eine große Ähnlichkeit zeigt auch unsere Zelle mit der Türkschen Reizungszelle, besonders durch den dunklen Kern und durch das stark basophile Protoplasma. Leider ist die Morphologie dieser Zellen im Parenchym bis jetzt noch nicht erschöpfend erforscht, was doch sehr bemerkenswert erscheint und viel zu denken gibt. Wir werden aber auch diese Frage (ebenfalls wie die Frage von den Plasmazellen) später zu lösen versuchen; wir können aber schon jetzt den Satz aussprechen, daß diese Zelle mit der unserigen eng verwandt ist.

Auf den ersten Blick könnte man unsere Zelle mit einer Mastzelle verwechseln. Aber, abgesehen von der verschiedenen Beschaffenheit der Granulation in diesen beiden Zellarten (dort basophil-azurophil, hier metachromatisch), ist auch die Kernstruktur total verschieden, denn während unsere Zelle einen gut strukturierten Megakaryozytenkern aufweist, trägt die Mastzelle einen Kern, der keine deutliche Struktur hat, oder höchstens als ein Myelozytenkern imponiert.

Eine Verwechslung unserer Zellen mit Erythroblasten, die auch nesterartig liegen, aber keine Nukleolen besitzen, muß ebenfalls in Abrede gestellt werden. Höchstens könnte hier der lymphoide Erythroblast von Pappenheim zur Geltung kommen, aber schon die Existenz der Granulation muß vor Verwechslung schützen; übrigens werden wir weiter unten zu dieser Frage zurückkommen.

Im blutbildenden Parenchym kommt noch eine Zellart vor, die eine gewisse Ähnlichkeit mit unserer Zelle aufweist. Das ist die wuchernde

Endothelzelle, die besonders bei infektiösen Prozessen stark sich vermehrt und zur Produktion mehrkerniger Zellen führen kann. Diese Zelle, die ebenfalls ein stark basophiles Plasma führt, hat, im Gegensatz zu unserer Zelle, einen viel helleren, schwach strukturierten Kern, ein bedeutend breiteres Protoplasma und übt oft Zytophagie aus, die in unserer Zelle absolut nicht festzustellen ist.

Über die lymphoblastische Plasmazelle von Schridde (4) und über die Pseudoplasmazelle von Hodara, die hier differentialdiagnostisch in Betracht kommen könnten, werden wir uns im Abschnitt XII noch auseinandersetzen.

Ein Vergleich mit noch anderen Parenchymzellen vorzunehmen, scheint uns ganz entbehrlich, es würde das eine resultatlose Aufgabe bedeuten. In Anbetracht dieser Feststellungen bleibt es uns nun übrig, diese unsere Zelle mit dem Megakaryozyten in Beziehung zu setzen, wofür auch schon morphologische Kriterien deutlich sprechen. Da wir nun in unserer Zelle ganz dieselben Charaktereigenschaften im Kern und im Protoplasma wie in den Megakaryozyten und Polykaryozyten konstatiert hatten, da sich des weiteren ganz unzweideutige Übergänge von jener zu diesen konstant vorfanden, so müssen wir zum Schluß kommen, daß unsere Zelle die Mutterzelle des Megakaryozyten und Polykaryozyten ist, daß sie, sozusagen, als ein kleinrundkerniger Megakaryozyt aufzufassen ist.

Da aber unsere Zelle auch unzweideutige Übergänge zu dem Myeloblasten aufweist, müssen wir sie gleichzeitig auch als Mutterzelle dieser Zelle betrachten. Da nun der Myeloblast, wie bekannt, als Mutterzelle der Granulozyten gilt, muß unsere Parenchymzelle als die Mutterzelle sämtlicher leukozytären Zellen des myeloischen Gewebes aufgefaßt werden, weshalb sie eigentlich den Namen Myeloblast zu tragen verdient. Da aber dieser Name sich so eingebürgert hat, daß es schwer käme, denselben zu verdrängen und durch einen neuen zu ersetzen, was übrigens nur zur Verwirrung führen würde, so schlagen wir vor, unsere Zelle mit dem Namen „Myelogonie" zu belegen, da, wie wir noch weiter unten sehen werden, diese Zelle auch noch als Mutterzelle der Erythroblasten gelten muß.

Wie verhält sich nun unsere Parenchymmyelogonie zu der von uns vorgefundenen, bis jetzt unbekannten Blutzelle, deren ausgesprochensten Typus wir in einigen Leukämiefällen in so kolossaler Zahl vorfanden?

Schon die von uns bis jetzt vorgeführten Tatsachen erlauben den Satz auszusprechen, daß diese beide Zellen, die Myelogonie und die Blutzelle, absolut identisch sind. Und in der Tat sind diese zwei Zellen insofern identisch, als man von einer Identität einer Blutzelle mit einer Parenchymzelle sprechen kann. Wie bekannt, erscheint

die allgemeine Beschaffenheit und sogar die Struktur einer Zelle, je nach dem sie umgebenden Medium, sehr verschieden: eine Zelle sieht ganz anders im Gewebe aus, wo sie allseitig von Zellen umschlossen ist, und anders im Blute, wo sie sich frei im Plasma bewegt. — Aber von gewissen Differenzen, die diese Umstände bewirken, abgesehen, kann man so viele gemeinschaftliche Züge und Charaktereigenschaften bei beiden vorfinden, daß ihre Identität als gesichert erscheint. Ja noch mehr; manche Struktureigentümlichkeiten, die im Gewebe oder im Blute schwer zu beurteilen sind, werden durch den Vergleich dieser beiden Zellen gänzlich geklärt.

Also zunächst, was die Größe betrifft, so sehen wir hier wie dort große wie kleine Zellformen vorkommen, erstere gehören zu den größten im Organismus vorkommenden Zellen. Die Kerne zeigen ebenfalls eine Übereinstimmung insofern, als sie nicht nur rund, sondern auch abgeplattet erscheinen und eine starke Tendenz zur Polymorphie aufweisen. Beide färben sich immer sehr intensiv und zwar aus dem Grunde, daß sie reichlich Chromatin enthalten. Das letztere ist in beiden in Form eines grobbalkigen Netzes geordnet, das mehrere deutliche Verdickungen aufweist und immer mit der Struktur des Megakaryozytenkernes übereinstimmt. Der Kern unterliegt in beiden einer Verdichtung oder einer Atrophie. Was das Protoplasma betrifft, so hat es in beiden stark basophile Eigenschaften und trägt eine der Megakaryozytengranulation analoge spezifische Körnung, die in den Blutzellen als typisch azurophile imponiert, während sie in den Parenchymzellen als basophil-azurophile imponiert, durch das Triazid aber nicht darstellbar ist, also nicht neutrophil ist. Man muß deshalb diese Granulation als eine ganz spezifische betrachten, die nur diesen Zellen und den Megakaryozyten eigentümlich ist. Diese Granulation kann im Blut, ebenso wie im Gewebe, aus der Zelle sich loslassen und in Form von Blutplättchen ins Blut übertreten, was aber immer als eine pathologische Erscheinung aufgefaßt werden muß. Beide Zellen entwickeln sich auf der einen Seite allmählich zu Megakaryozyten und zu Polykaryozyten, auf der anderen Seite aber (besonders im Gewebe) entstehen aus ihnen die Myeloblasten. Zuletzt, und das scheint uns als der wichtigste Beweis zu gelten, erscheinen beide Zellen im Ausstrichpräparat absolut identisch.

Außer diesen direkten Beweisen, die für die Identität dieser beiden Zellen sprechen, gibt es auch einen indirekten Beweis, der die Richtigkeit unserer Auffassung noch mehr zu stützen vermag, und zwar konnten wir die Myelogonie mit keiner anderen Zelle des Blutes und Gewebes identifizieren, was per exclusionem zur Auffassung führen muß, daß wir hier auf beiden Terrains eine und dieselbe ganz neue Zellart vor uns hatten.

Wir müssen also auch unsere Blutzelle als eine Myelogonie auffassen, wodurch uns der rätselhafte und unklare Blutbefund in unseren Leukämiefällen auf einmal ganz erschlossen erscheint. Wir hatten somit im Fall I eine ganz neue Leukämieform, eine fast reine Myelogonienleukämie vor uns, dasselbe war auch im Fall IV, aber zeitweise in weniger ausgesprochener Intensität, während wir in den übrigen Fällen mit bekannten Leukämieformen zu tun hatten, die aber, als nicht besonders seltene Befunde, die gleichzeitige Existenz von zahlreichen Myelogonien in verschiedenen Entwickelungsstadien im Blute aufwiesen. Zuletzt ist uns die Deutung des Vorkommens von ausgereiften und sogar degenerierten Myelogonien im Blute bei verschiedenen pathologischen Zuständen und auch im normalen Blute etwas klarer geworden. In allen diesen Fällen haben wir ein gewebliches Zellkorrelat ausfindig gemacht und somit das Vorkommen dieser Zellen im Blute in helles Licht gestellt.

Für das Vorkommen von pyknotischen oder degenerierten Kernen im pathologischen Blute muß aber noch eine andere Ursprungsquelle verantwortlich gemacht werden. Es unterliegt nämlich keinem Zweifel, daß ein Teil dieser Gebilde als degenerierte Megakaryozytenkerne, oder als Fragmente derselben aufgefaßt werden muß. Auf welche Weise diese Kerne ins Blut übergehen, darauf werden wir weiter unten bei der Analyse der Megakaryozytenembolie noch zurückkommen.

Bevor wir aber zu unseren weiteren Ausführungen übergehen, müssen wir gewisse Einwände berücksichtigen, mit denen man unserer Deutung der Myelogonie entgegentreten könnte. Daß unsere Myelogonie einen Kern führt, der in direkter Beziehung zum Megakaryozytenkern steht, gilt für uns als unerschüttert. Die Deutung aber derselben als Mutterzelle des Megakaryozyten könnte vielleicht angezweifelt werden und dafür ein umgekehrter Entstehungsmodus angenommen werden. Man könnte nämlich vermuten, daß aus dem Megakaryozyten unsere Myelogonie durch Teilung oder Abschnürung entstehe und somit letztere als einen kleinen oder abgeschnürten Megakaryozyten (Foà, Saxer, Denys, Werner) auffassen.

Demgegenüber müssen wir auf folgende Tatsachen aufmerksam machen, die eine solche Deutung nicht zulassen. Zunächst ist ein solcher Vorgang überhaupt sehr selten, vielleicht unter normalen Verhältnissen sogar vollständig ausgeschlossen. Unsere Beobachtungen, besonders die, die wir im Blute erhoben hatten, sprechen dafür, daß die Myelogonien zu Megakaryozyten sich entwickeln und nicht umgekehrt, denn die jungen Formen waren immer gut ausgebildet, während die Zellen, die fast Megakaryozytenkerne aufwiesen, immer deutlich degeneriert

waren und somit schwerlich das Leben anderen Zellen geben konnten. Auf der anderen Seite aber haben wir im Parenchym keine Zeichen gesehen, die für die Abstammung der Myelogonien von den Megakaryozyten sprechen könnten. Wollten wir aber doch einen solchen Vorgang für unsere Fälle zugeben, so müßten wir dann in den Megakaryozyten sehr reichliche Teilungsfiguren oder ausgedehnte Abschnürungserscheinungen in den Kernen konstatieren, was aber auch im Gewebe nicht der Fall war. Dort konnten wir umgekehrt lebhafte mitotische Vermehrung der Myelogonien beobachten. Aber von diesem Umstand abgesehen, der doch für unsere Auffassung nicht als absolut beweisend betrachtet werden könnte, spricht noch eine andere Tatsache zu unseren Gunsten, und zwar der Charakter der Myelogonie in unserem Fall I. Denn könnten wir vielleicht schon für die anderen Fälle eine solche Deutung durch die etwas veränderte und lädierte Beschaffenheit der Zellen zulassen, so ist diese Annahme hier absolut unzulässig. Hatten wir doch hier mit gut ausgebildeten Zellformen zu tun, die als lebendige, vermehrungsfähige Blutzellen imponierten und unter unseren Augen sich vermehrten oder zu Megakaryozyten heranwuchsen. Zuletzt wäre es bei dieser Annahme ganz unerklärlich, warum die Myelogonienleukämie so selten beobachtet wird, sie müßte doch in Anbetracht der immer im Organismus vorhandenen und oft wuchernden Megakaryozyten bedeutend öfter vorkommen.

Wir werden uns übrigens auch bei der Analyse der fötalen Verhältnisse überzeugen können, daß dieser Vorgang sich immer in unserem Sinne abspielt. Ähnlich äußert sich übrigens auch Helly (1).

Außer dieser Entstehungsweise der Myelogonien könnte man sich noch eine solche aus den Myeloblasten denken, wofür Übergangsformen von letzteren zu den ersteren zu sprechen schienen. Der Vorgang könnte sich z. B. folgendermaßen gestalten: Myeloblast—Myelogonie—Megakaryozyt, gleichzeitig aber auch: Myeloblast—Granulozyt und auch Myeloblast—Erythroblast. Gegen diese Auffassung können wir folgende Beweise anführen, und zwar: erstens haben wir, wie wir das später noch genauer auseinandersetzen werden, als Vorstufe des Erythroblasten nicht den Myeloblast, sondern die Myelogonie festgestellt, zweitens spricht die Seltenheit des Vorkommens von reiner Myelogonienleukämie in Gesellschaft von spärlichen Myeloblasten dafür, daß die Myelogonie als eine weniger differenzierte Zellart als der Myeloblast zu denken sei, und drittens müßten doch die Myelogonien, die bei dieser Annahme als etwas weiter differenzierte Zellen gelten müßten, bei Leukämie in gut ausgebildeter Form und dazu viel öfter und zahlreicher auftreten und zwar etwa so oft, wie die Granulozyten; außerdem müßten wir sie oft und in gut ausgebildeter Form auch bei der Leukozytose auftreffen, was aber weder hier noch dort der Fall ist.

Aus denselben Gründen kann man auch schwerlich die Myelogonie ausschließlich nur als einen jungen unreifen Megakaryozyten auffassen, aus dem sich durch Reifung typische große Megakaryozyten entwickeln, und somit unseren Fall I als eine unreife Megakaryozytenleukämie, oder als eine atypische Megakaryozytenwucherung im Sinne von Helly (1) betrachten. Diese Auffassung ist nur zum Teil richtig, denn unsere Myelogonie fungiert gleichzeitig auch als Mutterzelle von Leukozyten und Erythrozyten, auf der anderen Seite kann hier von einer Atypie keine Rede sein, denn die Myelogonien entsprachen hier ganz denselben Zellen, die wir auch im normalen Knochenmarke fanden.

Nachdem wir nun die Morphologie dieser neuen Zellart im Gewebe und im Blute ausführlich berücksichtigt haben, erscheint es jetzt zweckmäßig, den ganzen Entwickelungsgang der Myelogonie im Zusammenhang zu schildern, das Vorkommen derselben bei verschiedenen Zuständen zu würdigen, ihre Beziehungen zu verschiedenen zum Teil ungelösten Fragen festzustellen und endlich ihre ev. Stellung in der Literatur zu berücksichtigen und mit unserer Auffassung in Einklang zu bringen.

VIII. Der Entwicklungsgang der Myelogonie.

Die Myelogonie als Zelle der blutbildenden Organe unterliegt ganz denselben Entwickelungsgesetzen, wie die anderen dort existierenden Zellen. Sie kann normal altern, sie kann sich vermehren und neuen Generationen — Tochterzellen — das Leben geben, sie kann sich differenzieren, endlich kann sie der Degeneration unterliegen und absterben. Jedem dieser Entwickelungsstadien entspricht eine bestimmte äußere Form der Zelle, die im allgemeinen den entsprechenden Entwickelungsstadien anderer Blut- und Parenchymzellen homolog ist, hier aber manche wichtige Abweichungen aufweist. In pathologischen Fällen können diese verschiedenen Lebensäußerungen sich zeitlich und örtlich kombinieren und zu atypischen Formen führen.

A. Die Alterung der Myelogonie. Die junge Myelogonie, die große, wie die kleine, hat die oben ausführlich beschriebene rund-ovale Form mit stark basophilem, mäßig breiten Protoplasma. Je mehr die Zelle altert, desto mehr verliert ihre Form die runde Gestalt, besonders bezieht sich das auf den Kern, der sich deutlich abplattet (es scheint dies ein pathologischer Vorgang zu sein), fortwährend sich stärker buchtet, so daß sehr stark gewundene Kerne, die sehr an Megakaryozytenkerne erinnern, resultieren; gleichzeitig wird das Plasma breiter und verliert seine stark basophile Eigenschaft, es zeigen sich in ihm Vakuolen. In weiteren Stadien wird es gebrechlicher, seine Konturen fangen an undeutlich zu werden, es wird leicht lädiert, so daß die bloße

Wanderung durch die Kapillaren und das damit verbundene Reiben an andere mehr widerstandsfähige Gebilde, ebenso wie verschiedene andere mechanische Insulte (Herstellung des Blutpräparates) genügen, um diese Zellen teilweise oder gänzlich ihres Protoplasmas zu berauben. Es resultieren dann sehr plasmaarme oder fast nacktkernige Zellen, die in Blutpräparaten sehr oft zu finden sind. Man muß diese Erscheinung bei Leukämie als eine pathologisch-antizipierte Differenzierungserscheinung auffassen, die hier noch vor der Umwandlung des Kerns zum Megakaryozytenkern auftritt.

Schon sehr früh, bei noch runder Kernform, erscheint in der Zelle eine deutliche Granulation, die sich durch Azureosin[1]) sehr intensiv färbt und die wir nur selten dort vermissen. Wir haben sie nur in den kleineren Formen des ersten Leukämiefalles nicht gefunden, was vielleicht als Zeichen ihrer Jugendlichkeit gedeutet werden müßte, denn sonst haben wir sie im Blute und im Gewebe (hier ist sie nicht leicht darzustellen), besonders in den etwas weiter gealterten Exemplaren konstant vorgefunden. Es scheint aber, daß das Erscheinen dieser Granulation nicht so sehr im Sinne einer Alterung, als im Sinne des Einschlagens eines Differenzierungsweges zum Megakaryozyten gedeutet werden muß, wodurch die Myelogonie schon z. T. als junger Megakaryozyt aufgefaßt werden könnte. Wir müssen deshalb diese Granulation, die in anderen Blutzellen diese Bedeutung nicht hat, als eine spezifische auffassen[2]).

Ob die Plastosomen der Myelogonien für sie spezifisch sind (Ciaccio), läßt sich auf Grund unserer Untersuchungen nicht beurteilen.

Mit der Zeit erscheint die Granulation viel feiner, die Kerne, so gut die runden wie die buchtkernigen, die großen wie die kleinen — letztere aber besonders oft — fingen an sich zu verdichten, sie bekommen anfangs eine grobbalkige Struktur, die immer undeutlicher wird, wobei aber die Nukleolen noch deutlich zu sehen sind; das Chromatin erscheint in Form von verschwommenen Klumpen, der Nukleolus wird gänzlich verdeckt, zuletzt bleibt von dem Kern nur ein runder oder eckiger, einem Lymphozytenkern ähnlicher, Chromatinklumpen übrig, der meistens gleichzeitig sein Protoplasma verliert, das dann nur in Spuren, die spärliche Granula führen, zu finden ist (Taf. II, Nr. 26, 27); solche Gebilde finden sich sehr oft im Blute von pathologischen Fällen und auch im normalen Blute (degenerierte, pyknotische Kerne).

Die Myelogonie kann noch auf anderem Wege altern, der Vorgang ist dann als Atrophie aufzufassen. Dieser Umstaltung unterliegen nur

---

[1]) Eigentlich durch Methylenviolett oder Methylthionin (Scott, Pappenheim), da doch Azur in unserer Farbflüssigkeit nicht vorhanden ist.

[2]) Überhaupt reichen gegenwärtig unsere Färbemethoden nicht dazu aus, um sämtliche, als azurophil imponierende, Granulationsarten auseinanderzuhalten.

die großen Formen, die eigentlich schon als Megakaryozyten aufzufassen sind. Zunächst erscheint die azurophile Granulation im Protoplasma massenhaft, das letztere nimmt gleichzeitig mehr azidophile Eigenschaften an, es fängt an schon im Knochenmarke samt der Granulation sich abzuschnüren (bei Leukämie kann man diese Erscheinung auch im Blute verfolgen), wobei die abgeschnürten Teile in den Blutstrom übergehen und dort als Blutplättchen erscheinen. Auch der Kern bleibt bei dieser Metamorphose nicht unberührt, seine Struktur wird ganz undeutlich, nur die Nukleolen bleiben noch eine Zeitlang sichtbar, aber später verschwinden auch diese, der Kern erscheint ganz blaßgefärbt, er wird gebrechlich, so daß im Blute nur Fragmente von ihm zu finden sind, schließlich lösen sich auch diese Reste fast ohne Spur auf. Solche atrophischen Zellformen, die im Parenchym meistens nur bei den typischen Megakaryozyten zu sehen sind, finden sich im Blute sehr selten und nur bei der akuten myeloischen Leukämie (z. B. Fall III und IV, Taf. II, Nr. 10, 11, 33).

B. Die Vermehrung der Myelogonie. Dieselbe geschieht regelmäßig durch mitotische Teilung, wobei Tochterzellen entstehen, die kleiner als die Mutterzellen erscheinen und letzteren bis auf die Größe nicht unähnlich sind. Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß während der Mitose die Granulation nicht verschwindet, was für ihre spezifische Bedeutung zu sprechen scheint. Die kleineren wachsen dann zu etwas größeren heran, ob sie aber zu den ganz großen heranwachsen, ist schwer auf Grund des vorhandenen Materials mit Bestimmtheit zu sagen. Aber auch die kleineren Formen können sich mitotisch teilen, wir haben das aber nur bei der Myelogonienleukämie beobachtet. Diese kleineren Formen altern ebenfalls, sie gehen in die oben beschriebene buchtkernige Form über und bekommen pyknotische Kerne. Atrophische Erscheinungen haben wir hier vermißt.

In der Myelogonie kann auch Amitose des Kerns vorkommen und zwar so gut normal wie pathologisch. Das Protoplasma teilt sich dabei, wie es scheint, selten; es entstehen dann mehrkernige, große und kleine Myelogonien, wahre Polykaryozyten, die auch die azurophile Granulation in reichlicher Menge aufweisen können. Im Parenchym ist die Entstehung der Polykaryozyten aus Myelogonien auch durch Zusammenfließen des Protoplasmas deutlich zu verfolgen. Ein Zusammenfließen der Kerne haben wir sehr selten beobachten können, so daß die Entstehung der Megakaryozyten auf diesem Wege nicht ganz sicher ist. Auf der anderen Seite aber ist die Entstehung der Polykaryozyten durch Kernmitose nicht von der Hand zu weisen.

Da die Polykaryozyten in bezug auf den Kern und das Protoplasma (Granulation) einerseits mit den Myelogonien und anderseits mit den

Megakaryozyten übereinstimmen, so ist die Trennung der ersteren von den letzteren unberechtigt. Eine andere Frage, die wir nicht entscheiden konnten, ist, ob diesen Zellen dieselbe Funktion wie den Megakaryozyten zukommt. Es ist aber möglich, daß diesen Zellen eine spezifische Funktion, vielleicht bei der Knochenbildung, zukommt — überhaupt muß diese wichtige Frage noch einmal genau revidiert werden.

C. Die Differenzierungsrichtungen der Myelogonie. Diese Zelle ist an erster Stelle bestimmt, als Mutterzelle der Knochenmarksleukozyten sich weiter zu differenzieren, und zwar entsteht aus ihr, wie wir das schon früher gezeigt hatten, auf dem Wege der Differenzierung der Myeloblast. Dies geschieht auf dem Wege der Umwandlung des Kerns, der viel feiner, heller und mehr granulär strukturiert erscheint; gleichzeitig wird auch das Protoplasma schwächer basophil und nicht so deutlich strukturiert. Gewöhnlich scheinen sich nur die großen Formen weiter zu differenzieren; wir haben aber in unserem Fall I im Blute unzweifelhafte Übergangsformen zu Myeloblasten auch unter den kleinen Formen gesehen, konnten aber diesen Prozeß durch die histologische Untersuchung nicht kontrollieren.

Die Differenzierung der großen und kleinen Myelogonie kann noch in einer anderen Richtung erfolgen. Aus ihr entstehen, wie wir das im Blute von Fall I konstatieren konnten, die Erythroblasten auf folgendem Wege. Der Kern ändert etwas seine Beschaffenheit, indem sein Chromatin sich teils in Klumpen, teils in gröberen Balken anordnet, die ein ähnliches Netz wie in der Myelogonie bilden, das aber reichlich blaugefärbtes Parachromatin enthält. Die Nukleolen konfluieren und erscheinen unregelmäßig geformt, das Protoplasma bleibt schmal, nimmt aber Hämoglobin in mäßiger Menge auf, behält aber noch seine stark basophile Eigenschaft bei, infolgedessen es polychromatophil erscheint; es entsteht somit der primäre Megaloblast in Form eines Megaloblasten mit noch deutlichem Myelogonienkern. Dieser primäre Megaloblast differenziert sich in seiner weiteren Entwickelung zu dem altbekannten großen Megaloblasten mit schmalem polychromophilen Protoplasma und mit einem Kern, der schon keine Nukleolen aufweist.

In den aus kleinen Myelogonien hervorgegangenen Erythroblasten, die in bezug auf ihre Kernstruktur noch mehr als die großen mit den ersteren übereinstimmen, konnten wir keine Nukleolen auffinden, die Existenz aber solcher ist nicht von der Hand zu weisen, besonders da wir diese Zellen in nur äußerst geringer Zahl studieren konnten.

Aus den primären Erythroblasten entstehen durch Verlust der Nukleolen die Megaloblasten und Normoblasten. Ihre Kernstruktur, besonders die des Megaloblasten, hat noch eine große Ähnlichkeit mit der der Myelogonien und wir teilen keineswegs die Meinung

derer, die den Megaloblastenkern mit dem Myeloblastenkern identifizieren und auf Grund dieser Identität eine Parallele zwischen den Myeloblasten und Erythroblasten ziehen [Pappenheim (17), Werzberg (2)].

Somit sehen wir, daß die Myelogonie nicht nur die Mutterzelle der Leukozyten, sondern auch die der Erythrozyten ist, sie ist also die Mutterzelle sämtlicher im Mark vorkommender Zellen, muß somit als wahre Myelogonie, im vollen Sinne des Wortes, aufgefaßt werden.

D. Einen noch besonderen Entwickelungsweg schlägt die Myelogonie ein, der teils als Ausdruck von Alterung, mehr aber als Ausdruck weiterer Differenzierung betrachtet werden muß, wenn sie sich in den Megakaryozyten umwandelt.

Diese Umwandlung kann auf verschiedenem Wege erfolgen. Der erste Entstehungsmodus erfolgt durch stetes, fortwährendes Wachsen der Zelle und besonders ihres Kerns, der sich mit der Zeit in verschiedenen Richtungen zu buchten beginnt, die Struktur des Kerns bleibt dabei im ganzen erhalten, nur die Chromatinfäden erscheinen dicker, ihr Gefüge lockerer; gleichzeitig wächst auch das Protoplasma, es erscheint viel breiter, es behält öfters seine stark basophilen Eigenschaften, die Zahl der Granula wächst, sie sind hier viel feiner und bedecken das ganze Protoplasma fast bis zum Rand.

In der so geformten Zelle ist das letztere ebenfalls, wie in der gealterten Myelogonie sehr labil, gebrechlich, so daß schon im Knochenmark Teile des mit Körnchen beladenen Protoplasmas sich leicht abschnüren und frei im Parenchym in seiner Nähe liegen, um endlich ins Blut in Form von Blutplättchen überzugehen (s. oben).

Über den zweiten wahrscheinlichen Modus der Entstehung von Megakaryozyten durch Konfluenz von Myelogonien haben wir eben gesprochen, es entstehen dann auf diese Weise entweder Polykaryozyten, wenn die Kerne nicht konfluieren. oder seltener Megakaryozyten, wenn die Kerne sich zusammenballen und konfluieren. Es ist möglich, daß die Polykaryozyten auch durch direkte oder indirekte Teilung der Kerne der Myelogonien entstehen können. Ein anderer Entstehungsmodus der Megakaryozyten besteht in pluripolarer Mitose ohne Teilung des Protoplasmas — eine Erscheinung, die seit Arnold (1) gut bekannt ist, die wir aber sehr selten gesehen haben.

Der auf so verschiedenen Wegen entstandene Megakaryozyt stellt eine vollständig gut ausgebildete, ganz eigenartige Zelle mit sämtlichen Charaktereigenschaften der Myelogonie vor, deren Kern fast dieselben Umwandlungsstadien durchmachen kann, wie der der Myelogonie selbst. Und zwar unterliegt der Kern einer Verdichtung und Schrumpfung, er wird pyknotisch, oder aber der Kern löst sich allmäh-

lich auf, wird blässer, verliert seine Struktur, atrophiert bis zu unkenntlichen blassen Resten; gleichzeitig nimmt das Protoplasma mehr azidophile Eigenschaften an, die azurophile Körnung erscheint viel feiner und liegt im Plasma weit zerstreut, das letztere mit den feinen Granulis schnürt sich fortwährend in kleinen Teilen, die zu Blutplättchen werden, ab, die Zelle verschwindet allmählich, um nur ganz undeutliche Reste nach sich zu hinterlassen.

Auf Grund obiger Feststellungen gestalten sich nun die Beziehungen der myeloischen Zellen zueinander folgendermaßen:

```
                      Gr. Myeloblast—Gr. Myelozyt—Gr. Leukozyt
Große Myelogonie  <   Gr. prim. Megaloblast—Gr. Megaloblast—Gr. Erythroblast
 |             |      Gr. Megakaryozyt—(Blutplättchen)
 |      Polykaryozyt
 |             |      Kl. Myeloblast—Kl. Myelozyt—Kl. Leukozyt
Kleine Myelogonie <   Kl. prim. Megaloblast—Kl. Megaloblast—Kl. Erythroblast
                      Kl. Megakaryozyt—(Blutplättchen)
```

IX. Der Megakaryozyt.

a) Die Morphologie und die Genese des Megakaryozyten.

Wir haben uns bis jetzt über die Morphologie, über die Genese und über das Vorkommen der Megakaryozyten nur gelegentlich ausgesprochen. Eine endgültige Besprechung dieser Fragen haben wir absichtlich verschoben, da diese sich nur unter Berücksichtigung der Ergebnisse der bisherigen Forschungen auf diesem Gebiete bewerkstelligen läßt.

Seit Kölliker (1) und Robin (1) sind im Knochenmarke zwei sehr große Zellarten bekannt, die man später wiederholt voneinander zu unterscheiden versucht hat [Hoffmann und Langerhans, Bizzozero (1), Geelmuyden, Denys, Saxer, Lengemann, Dominici (3), Schridde (1, 2)] und zwar: Zellen mit mehreren Kernen und solche mit einem großen gewundenen Kern; erstere wurden als Myeloplaxen [Robin (2)], Ostoklasten [Kölliker (1)], letztere als Megakaryozyten (Howell) bezeichnet. Erstere sollen nur an den Knochenwänden, letztere aber im Parenchym des Knochenmarks (Bizzozero) vorkommen. Erstere sollen zu dem Knochenwachstum in Beziehung stehen, die Funktion der zweiten sei unbekannt. Morphologisch sollen sich noch die Myeloplaxen dadurch unterscheiden (Bizzozero), daß sie 1. abgeplattet, von sehr unregelmäßigen Konturen begrenzt und mit Fortsätzen versehen sind; 2. größer als die Megakaryozyten sind und 3. größere Körnchen im Protoplasma enthalten. Nach Askanazy (2) soll das Plasma der Myeloplaxen bei Methy-

lenblaufärbung rein dunkelblau erscheinen, während das der Megakaryozyten hellblau oder violett gefärbt ist. Es wurden aber wiederholt Bemühungen gemacht, diese beiden Zellformen zu identifizieren [Werner, Cornil, Flemming, Arnold (5), Müller, Pappenheim (1, 6), Weidenreich (6), Blumenthal (5)], besonders bei den Embryologen [Saxer, Maximow (9), Dantschakoff] finden wir die vielkernigen Zellen mit den Megakaryozyten zusammen erwähnt. Auch Sternberg (1) beschreibt die Poly- und die Megakaryozyten bei der Leukämie zusammen.

Die Mehrzahl der Forscher aber hält an der Spezifität dieser beiden Zellformen fest, so daß z. B. Stöhr sich noch folgendermaßen über diese Zellen äußert: „Im Knochenmark finden sich ... Riesenzellen und zwar a) Megakaryozyten, die einen Kern besitzen, der sehr verschieden gestaltet, bald rund, bald gelappt, band- oder ring- oder netzförmig ist und b) Polykaryozyten-Ostoklasten, die mehrere kleine Kerne enthalten und im Gegensatz zu den Megakaryozyten stets in der Nähe von Knorpel oder Knochen gelegen sind."

Was die Genese dieser Zellen betrifft, so leiten sie Babes (1), Müller, Kölliker, M. B. Schmidt und Fischer von Endothelien ab, Ebner, Holmgren, Tomassi und Podwysotzki (Polykaryozyten) von Bindegewebszellen, während Obrastzow der Ansicht ist, daß diese Zellen, die er aber Myeloplaxen nennt, ein weiteres zum Tode verurteiltes Entwickelungsstadium der Zellen des Knochenmarks seien. Aus Leukozyten überhaupt lassen die Megakaryozyten van der Stricht, Howell, Flemming (1), Heidenhain und Kostanecki, aus den Myeloblasten Naegeli (3), aus einer hypothetischen Gefäßwandzelle Schridde (6) entstehen.

Auch Kölliker (2), Marchand (1), Banti, Stöhr geben zu, daß die Megakaryozyten aus Markzellen oder Großlymphozyten entstehen können, während Pappenheim (6) ihre Entstehung auch aus Ostoblasten, Plasmazellen (18) und Klasmatozyten zuläßt; ebenfalls läßt Dominici (4) diese Zellen aus seinen basophilen einkernigen Zellen entstehen, ähnlich (durch Zusammenfließen von Myeloblasten entstehen Poly- oder Megakaryozyten) äußert sich Weidenreich (6) und Blumenthal (5, 6), während Maximow (2, 9) und Babkina sie von den primitiven Zellen oder von den großen Lymphozyten ableiten. Nach Jolly und Rosello entstehen sie in der Milz aus den „primitiven Milzzellen", nach Banti sollen sie sogar aus den Monozyten entstehen können.

Nach Saxer entstehen aus der Stammzelle der Blutelemente, aus seiner „primären Wanderzelle", durch direkte Teilung oder durch Mitose vielkernige Riesenzellen. Durch Verschmelzung dieser Kerne entstehen die Riesenzellen mit Lochkernen und mit großen gelappten

Kernen. Durch Abschnürung können wieder einkernige Zellen entstehen, die ganz den Wanderzellen entsprechen. Saxer hält deshalb die Megakaryozyten für Ruhe- oder Dauerformen, die im Bedarf wieder Leukozyten bilden können.

Eine ähnliche Ansicht haben Foà und Salviolli und Pugliese ausgesprochen; sie halten die Riesenzellen für Mutterzellen der Erythro- und Leukozyten; Denys (1, 2) und Werner lassen in der Zelle zahlreiche Tochterzellen entstehen, die dann frei werden und als selbständige Gebilde weiterleben. Diese Ansicht wurde schon von Bizzozero (2), Arnold (1) und später von Müller bekämpft.

Für die Beurteilung des Abschnürungsprozesses der Leukozyten von den Megakaryozyten ist folgender Passus aus der Arbeit Saxers bezeichnend. Saxer sagt, daß „neben der Bildung neuer Kerne immer auch eine Verschmelzung ursprünglich mehr oder weniger getrennter statthat, so daß es manchmal unüberwindliche Schwierigkeiten macht, zu entscheiden, ob eine Kernverbindung das Zeichen der beginnenden Trennung oder der beginnenden Verschmelzung ist". Man muß deshalb diesen Entstehungsmodus von Leukozyten aus Riesenzellen als einen in höchstem Grade unwahrscheinlichen bezeichnen, besonders noch deshalb, da dieser Prozeß von den modernen Forschern nicht beobachtet worden war. So drückt sich z. B. Maximow (8) bestimmt aus, daß er sich niemals überzeugen konnte, daß aus Megakaryozyten durch Ablösung von einzelnen kernhaltigen Teilen neue einkernige Zellen entstehen. Im gleichen Sinne äußert sich auch Heidenhain (1).

Was die Funktion der Megakaryozyten betrifft, so sind in dieser Beziehung bis zur letzten Zeit nur Vermutungen ausgesprochen worden. So halten sie Stöhr und Flemming im Gegensatz zu Saxer für nicht ganz normale Leukozytenformen, eine große Zahl von Forschern [Helly (2)] hält sie für Zytophagen, während Heidenhain (1) ihnen chemische und sekretorische Funktionen beilegt und eine wichtige Rolle bei der Blutbildung zuschreibt.

Was die Struktur der Megakaryozyten betrifft, so fand Arnold (1, 3) den Kern dieser Zellen als ein kompliziertes einheitliches kugeliges Gebilde, das in gelappter, verästigter, netzartiger, ringförmiger, korbartiger Form erscheinen kann. Sein Chromatin beschreibt er als ein in mehr oder weniger isolierten Strängen angeordnetes, das von zahlreichen Netzknoten und Körnern unterbrochen wird. Der Kern vermehrt sich durch undirekte Fragmentierung und Segmentierung. Die Kernstruktur der Zellen schildert auch H. F. Müller als ein deutlich sichtbares Netzwerk chromatischer Kernsubstanz, welches aus feineren und dickeren Fäden besteht und vielerlei Verdickungen zeigt. Auch Dominici (4) bezeichnet sie als „noyau à chromatine arborescente", das Protoplasma kann sowohl basophil wie azidophil erscheinen.

Heidenhain faßt den Kern als eine dickwandige Hohlkugel auf, welche fenster- oder kanalartige Durchbrechungen der Wand zeigt. Die Kerne teilen sich mitotisch und auch direkt. Das Protoplasma weist nach ihm mehrere Zonen auf. Nach Mosse ist dasselbe überhaupt neutrophil.

Lengemann, Retzius und Weidenreich (1) haben im Protoplasma der Megakaryozyten zahlreiche helle Räume und Gänge beschrieben, die oft wurmähnlich sich winden.

Im Protoplasma sahen schon Arnold, Bizzozero und Babes eine feine Körnelung, andere (Demarbaix) fanden eine konzentrische Schichtung des Protoplasmas. Die Körnelung beim Menschen sah auch Ceconi, der mit Hilfe der Altmannschen Methode runde und stäbchenförmige Granula im Protoplasma fand, während Marwedel diese Granula beim Kaninchen mittelst Hämatoxylineosin darstellte. In den Myeloplaxen hat schon Bizzozero (2) eine Körnung beschrieben, die größer als die Körnung der Megakaryozyten sein soll.

Besonders eingehend beschreibt die Granula des Megakaryozyten Schridde (2). Nach ihm können sie gleichmäßig oder konzentrisch verteilt sein oder aber in Reihen, Bändern und Feldern auftreten. Zwischen den Feldern finden sich granulalose, netzförmig angeordnete Straßen. Die Granulation färbt sich mit Azur II-Eosin, mit Methylenblau und mit polychromem Methylenblau dunkelblau, mit leicht ins Rötliche spielendem Farbenton. Bei der Färbung nach Altmann treten im Protoplasma der Megakaryozyten sehr spärliche rote Granula auf. Die blauen Granula hält Schridde für spezifisch, da sie nur in den Megakaryozyten vorkommen und nichts Gemeinsames mit den Granulis anderer Blutzellen haben, infolgedessen erstere nicht aus letzteren hervorgehen können.

Diese Befunde von Schridde bestätigt an Katzen Wright (2), der aus abgeschnürten, Granula enthaltenden, Protoplasmateilen der Megakaryozyten Blutplättchen entstehen läßt. Nach ihm sendet das rote bis violett granulierte Zytoplasma Fortsätze in Form von Pseudopodien aus, die in das Lumen der Gefäße hineinragen. Die Fortsätze zerfallen in den Gefäßen und bilden so die Blutplättchen, die in der Mitte die zusammengeballten Schriddeschen Granula und nach außen einen Rand von hyalinen Protoplasmaresten aufweisen.

Die Befunde Wrights bestätigen vollständig Bunting (1) und Ogata (1), der die Frage der Blutplättchenbildung auch am leukämischen Material studiert hat, und auch Downey (2).

Aus diesen eben angeführten Befunden ist zu ersehen, daß, obwohl die Morphologie der Megakaryozyten ziemlich gut bekannt ist, bleibt die Genese derselben noch vollständig dunkel, auch ist das Verhältnis der Polykaryozyten zu den Megakaryozyten nicht ganz klar. Die

Mehrzahl der Forscher ist zwar geneigt, dieselben aus einer leukozytären Blutzelle abzuleiten, was aber das für eine Zelle ist und auf welche Weise sie sich zum Megakaryozyten ausbildet, geht aus diesen Ausführungen nicht klar hervor.

Es erscheint bei der Durchsicht sämtlicher angeführten Arbeiten bemerkenswert, daß fast niemand das Vorkommen ganz kleiner Megakaryozyten erwähnt. Nur Saxer äußert sich, daß die Megakaryozyten sich direkt von protoplasmareicheren Urformen der primären Wanderzelle entwickeln, auch Brian fand einen genetischen Zusammenhang von der Markzelle über die einkernige Riesenzelle zu der mehrkernigen, und bei Pappenheim (6) finden wir eine kurze Angabe, daß alle Übergänge zwischen sogenannten Riesenlymphozyten und lymphoiden Riesenzellen (Myeloplaxen oder Megakaryozyten) vorkommen. Etwas weiter sagt er aber kurz und bündig, daß „der große Lymphozyt die Hämatogonie ist, nie groß- und einkernige Riesenzelle". Auch Dominici (4) spricht von jungen Megakaryozyten, ohne aber eine detaillierte Beschreibung von diesen Zellen zu geben. Auf welche Weise aber aus einer Zelle, die einen Myeloblastenkern besitzt, sich ein Megakaryozyt ausbildet, der einen ganz anders gebauten Kern aufweist, ist aus diesen Arbeiten nicht zu ersehen.

Schridde dem wir die moderne Kenntnis der Megakaryozyten verdanken, spricht sich nur in dem Sinne aus, daß es die größten im Organismus vorkommenden Zellen sind. Zwar bildet er, auf Tafel I, Fig. 1, eine Zellgruppe ab, die sich aus lauter kleinen Exemplaren zusammensetzt, die im Verhältnis zu den auf derselben Tafel abgebildeten, als Liliputer imponieren, erwähnt aber im Text darüber nichts. In Anbetracht unserer Befunde ist es aber möglich, daß Schridde doch kleinere Exemplare gesehen, aber dieselben nicht als Megakaryozyten aufgefaßt hat, da er auf der einen Seite auf die Kernstruktur derselben wenig (wie er selbst sagt) Rücksicht genommen hat (seine Kerne sind nur schematisch diffus gefärbt gezeichnet), auf der anderen aber war für ihn für die Erkennung der Megakaryozyten nur die Existenz der Granulation ausschlaggebend, was aber, wie wir gesehen hatten, nicht immer der Fall ist, denn es existieren kleine, etwas nur an Größe Myelogonien übersteigende, Megakaryozyten, die noch keine typische Granulation, aber doch einen charakteristischen Kern aufweisen. Es sprechen also auch die Bilder Schriddes dafür, daß es doch kleinere Megakaryozyten gibt, die auf der einen Seite dieselben Eigenschaften aufweisen, wie die großen Megakaryozyten, auf der anderen Seite aber mit den größeren Myelogonien übereinstimmen.

Für die Existenz von Megakaryozyten geringer Dimension sprechen auch die Befunde von Lobenhoffer, eines Schülers von Schridde, der in seiner Arbeit (S. 137) direkt von jungen Megakaryozyten spricht,

deren Größe nur das Drei- bis Vierfache eines roten Blutkörpers ausmachte. Augenscheinlich haben dieselben Zellen auch Foà und Ciaccio (1) gesehen, sie nennen sie „Cellula madre del megacariocito".

Wenn schon die angeführten Tatsachen für die Existenz von ganz kleinen Megakaryozyten zu sprechen scheinen, so zeigen unsere Befunde (S. 62) aufs deutlichste, daß kleine Zellen dieser Art auch tatsächlich im Knochenmarke vorkommen, und zwar nicht nur solche mit gewundenem Kern, sondern auch solche, die einen ganz runden Kern von der Größe eines Myeloblastenkerns besitzen. Gleichzeitig aber haben wir uns überzeugen können, daß die von Schridde in den Megakaryozyten entdeckte, mit Giemsalösung blau sich färbende, Granulation der Megakaryozyten, ebenso wie die Granulation unserer Parenchymmyelogonien, im Ausstrichpräparate als azurophile imponiert und ganz identisch ist mit der Granulation der Blutmyelogonien, und besonders mit der feinen Granulation der großen Zellen dieser Art, die schon einen großen, gewundenen, megakaryozytenähnlichen Kern besitzen. Es unterliegt deshalb keinem Zweifel, daß letztere Zellen, die aus der Myelogonie sich entwickeln, als Vorstadien von Megakaryozyten aufzufassen sind, weshalb unsere Myelogonie als Mutterzelle der Megakaryozyten aufgefaßt werden muß.

Da die Granulation und der Kerncharakter unserer Blut- und Parenchympolykaryozyten mit denen der Knochenmarksmegakaryozyten vollständig übereinstimmt, so spricht auch dieser Umstand dafür, daß zwischen diesen beiden Zellarten kein Unterschied besteht, folglich ist die Unterscheidung zwischen Myeloplaxen (Polykaryozyten) und Megakaryozyten, die mehrere Forscher, wie wir gesehen haben, nicht akzeptieren, unberechtigt. Es ist zwar möglich, daß die Polykaryozyten, wenn sie an den Knochenwänden liegen, andere Funktion übernehmen, aber das kann nicht dagegen sprechen, daß sie aus unseren Myelogonien entstehen und damit mit den Megakaryozyten eng verwandt sind und sogar in dieselben übergehen können. Für diese Verwandtschaft scheint noch der Umstand zu sprechen, daß der Zellbestand der myeloischen Wucherung ebenso aus Myeloplaxen wie aus Megakaryozyten bestehen kann [Schwarz, Sternberg (1)].

Da die Riesenzellen des Granuloms vielfach mit den Knochenmarksriesenzellen identifiziert werden, so erscheint es zweckmäßig, auch diese Elemente hier zu berücksichtigen. In der Tat haben beide diesen Zellen mehrere gemeinsame Charaktereigenschaften. Zunächst was den Kern betrifft, so beschreibt man bei ihm ganz dieselbe Form (sogar mehrere Kerne—Polykaryozyten), ganz dieselbe Struktur, wie bei den Megakaryozyten des Knochenmarkes, nur sollen bei ihm die Schriddeschen Granula fehlen (Beitzke).

Um diese Ähnlichkeit zu prüfen, haben wir bei verschiedenen Granulomfällen Ausstriche von dem Drüsensaft angefertigt und mit unserer Lösung gefärbt. In der Taf. II, Nr. 43—49 finden wir solche Zellen abgebildet. Unseıe Befunde zeigen nun, daß die Mehrzahl dieser Zellen einen Kern aufweist, der sehr den etwas degenerierten Kernformen der Myelogonie ähnlich ist und daß nur in seltenen Fällen diese Zellen (Nr. 43) einen Kern besitzen, der mit dem gut ausgebildeten Kern der Myelogonie (Nr. 1a) übereinstimmt. Was die Granulation betrifft, so konnten wir nur Andeutungen von derselben finden, die weit entfernt von der schönen typischen Granulation der Myelogonien und Megakaryozyten waren, selten konnten wir im Protoplasma die Granulation etwas reichlicher finden, sie schien dann mehr als Kunstprodukt zu imponieren (Nr. 48). In den mit Giemsalösung und mit Methylgrünpyronin gefärbten Schnitten fanden wir doch deutliche Granula im Protoplasma, die ganz wie die Granula der Megakaryozyten des Knochenmarks aussahen, aber nicht immer so reichlich waren.

Diese Beobachtungen zeigen, daß, wenn die Granulomzelle mit dem Megakaryozyten des Knochenmarks in ihrer ganzen Beschaffenheit übereinzustimmen scheint, sie doch mit dem letzteren nicht als gleichwertig betrachtet werden kann, vielmehr imponiert sie meistens als ein degeneriertes Gebilde.

Da wir die Megakaryozyten aus den Myelogonien entstehen lassen, während die Riesenzellen des Granuloms aus Endothelien oder Fibroblasten [K. Ziegler (4)] entstehen sollen, so wäre es interessant, die Frage zu entscheiden, ob sich dieser letztere Vorgang direkt oder erst durch die Vermittelung der Myelogonie abspielt. Diese Frage, die übrigens mit der Entzündungslehre und besonders mit der Lehre von der Histogenese der myeloiden Metaplasie eng verknüpft ist und die im Bereich unserer Untersuchungen nicht liegt, werden wir noch später im Zusammenhang mit anderen Fragen berühren.

b) Der Megakaryozyt im Parenchym und im Blute.

Der Megakaryozyt war bis jetzt als eine sessile Zelle der blutbildenden Organe und sein Erscheinen im Blute als ein seltenes, außergewöhnliches Ereignis betrachtet, für welches man keine Erklärung finden konnte. Die Ursache dieser Auffassung liegt darin, daß wir bis jetzt über das Vorkommen der Megakaryozyten im Parenchym bei verschiedenen pathologischen Zuständen und über den Einfluß dieser Zustände auf die Zahl und die Beschaffenheit dieser Zellen im Gewebe noch sehr wenig orientiert sind. Diese Ungewißheit wird noch durch den Umstand gesteigert, daß wir von der Funktion dieser Zellen bis zur letzten Zeit noch sehr dürftige Kenntnisse besaßen.

Über die Häufigkeit des Vorkommens von Megakaryozyten im Parenchym bei verschiedenen Krankheitszuständen existieren nur sehr wenige Arbeiten. Zwar hat z. B. Wolownik die Mega- und Polykaryozyten im Knochenmarke bei verschiedenen krankhaften Zuständen ausgezählt, vor ihm haben das auch Schur und Löwy getan, diese Befunde können aber, da sie an Ausstrichpräparaten konstatiert wurden, keinen Anspruch auf Genauigkeit erheben. Die ausführlichste in dieser Beziehung ist die schon oben zitierte Arbeit von Schridde, der sich auch nur mit der Aufzählung seiner Befunde begnügt, ohne aber Schlüsse in obigem Sinne aus ihnen zu ziehen. Eins scheint nur festzustehen und zwar, daß sehr zahlreiche Krankheitszustände mit einer Vermehrung der Zahl dieser Zellen im Gewebe verlaufen können, und daß die Megakaryozytenwucherung ein Attribut der myeloischen Metaplasie darstellt, wobei sie am ausgesprochensten in den Formationen der myeloischen Metaplasie auftritt. Ihre Menge soll in direktem Verhältnis zum Grade der Rotfärbung des Marks stehen (Tomassi). Auf der anderen Seite wurden diese Zellen auch schon normal in verschiedenen Organen vorgefunden [Arnold (5), Peremeschko, Pugliese, Pirone, Verson (1), Blumenthal (5)], auch sollen sie während der Gravidität vermehrt auftreten (Tomassi).

Was speziell die Leukämie betrifft, so berücksichtigen zwar die Autoren, die über ein größeres Material verfügen, den Befund von Megakaryozyten bei dieser Krankheit, sie äußern sich aber über die Intensität und Häufigkeit dieser Erscheinung gar nicht.

In der Literatur der chronischen Myelose existieren nur drei Beobachtungen, wo die Megakaryozyten auffallend reichlich sich in den Organen fanden; es ist das der Fall von E. Schwarz, über den wir noch weiter unten sprechen werden, und die Fälle von Michaelis und von Askanazy (3).

Was die Myeloblastenleukämie betrifft, so finden wir in der Literatur mehrere kasuistische Arbeiten, die den Befund von ausgedehnter Megakaryozytenwucherung in den blutbildenden Organen notieren.

So hat z. B. Veszprémy diese Zellen in seinen Fällen besonders in den Drüsen reichlich vorgefunden, ebenfalls Aschoff, Hirschfeld, Meyer und Heinecke, Butterfield (1), A. Herz u. a., während bei W. Schultze (1) diese Zellen sogar im Knochenmarke sehr spärlich zu sehen waren.

Aus der spärlichen Zahl von Arbeiten, die diesen Gegenstand betreffen, ist diejenige von Elfer hervorzuheben, der in einem Fall von Myeloblastenleukämie sehr zahlreiche Megakaryozyten in sämtlichen untersuchten Organen, besonders aber in dem Knochenmarke, vorfand. Während aber in letzterem sie sehr dicht im Parenchym lagen, fanden sie sich in anderen Organen meistens in den Kapillaren und

Lymphspalten. Das Auffälligste aber in diesem Falle war der Umstand, daß das Knochenmark hier, ebenso wie bei Schwarz, fast keine Zeichen von leukämischer Proliferation aufwies — es war fibrös und zum Teil fettreich.

Vergleichen wir diese Befunde mit den von uns erhobenen, so sehen wir, daß von einer Regelmäßigkeit dieser Erscheinung, besonders bei verschiedenen Leukämieformen keine Rede sein kann. Dieser Umstand scheint die schon oben von uns ausgesprochene Ansicht zu stützen, daß, obwohl die Megakaryozytenwucherung einen integrierenden, ja sogar autonomen Bestandteil der myeloischen Wucherung darstellt, sie ebenfalls, wie die anderen Bestandteile derselben, keinen speziellen Gesetzen folgt. Was das Verhältnis der Megakaryozytenwucherung zu der Myelogonienwucherung betrifft, so scheinen unsere Befunde (Fall II) dafür zu sprechen, daß erstere zu letzteren im umgekehrten Verhältnis steht.

Was die Lage der Megakaryozyten im Gewebe betrifft, so haben diese Zellen schon Arnold (5) und Verson (1) in den Gefäßen des normalen Knochenmarks gefunden, auch unter pathologischen Verhältnissen fanden sie Helly, Askanazy, H. F. Müller, Meyer und Heineke in den Kapillaren der Leber, Drüsen und in der Niere und führen deshalb diese Erscheinung auf einen Embolisierungsvorgang zurück. Dieser Befund stellt aber keine Regel dar, denn obwohl wir diese Zellen ebenfalls in den Lymphsinus und in den Kapillaren fanden, so haben wir doch in der Mehrzahl unserer Fälle dieselben auch im Parenchym zusammen mit anderen myeloischen Zellen gefunden, so daß für diesen Befund eine solche Erklärung nicht paßt, vielmehr müssen wir denselben im Sinne einer autochthonen Wucherung auffassen [Aschoff, Schridde (10)].

Es ist auffallend, daß in sämtlichen Fällen von starker Megakaryozytenwucherung bis jetzt keine Megakaryozyten bzw. Megakaryozytenkerne im Blute (Megakaryozytose) gefunden worden sind, so daß der Fall von Schwarz bis jetzt noch als ein Kuriosum gilt[1]). Und doch müßte diese Erscheinung viel häufiger vorkommen, und zwar aus dem Grunde, daß, wie bekannt, Megakaryozyten in den Blutstrom sehr oft übergehen. So hat schon Aschoff (1) dieselben in den Kapillaren, besonders der Lunge, der Niere bei Pneumonie, Tuberkulose, Erysipel, Typhus und nach Verbrühung, in wechselnder Zahl gefunden. Es waren das anfangs gut erhaltene Zellen, die

[1]) Im Fall von Schultze (1) enthielt das Blut „knochenmarksriesenzellenähnliche Gebilde", während in den Organen die Wucherung dieser Zellen sehr gering war. Helly (2) sah bei Gicht Megakaryozytenkerne im Blute auftreten. Über die Befunde von Hynek bei der Myelose haben wir schon oben gesprochen.

in weiteren Krankheitsstadien mehr als degenerierte Kerne imponierten. Diese Beobachtungen wurden in der Folge von verschiedenen Autoren bestätigt und erweitert. Besonders hat man sich viel mit der experimentellen Hervorrufung der Megakaryozytenembolie beschäftigt und manche interessante Befunde erhoben. So hat Lubarsch (2) und Lengemann (2) durch Injektion von Parenchymbrei, Foà (1) von Staphylokokkenkulturen, Arnold (4) durch Fremdkörper, Maximow (2) durch Kneten des graviden Uterus Megakaryozytenembolien hervorgerufen. Letzterer führt diese Erscheinung auf die Erschütterung des Knochenmarks bei der Tötung der Tiere zurück, während Lubarsch derselben keine Bedeutung zuspricht. Als beachtenswert müssen wir die Tatsache hervorheben, daß Arnold und Lubarsch außer Megakaryozyten auch mehrkernige Riesenzellen in den Embolis gefunden haben.

Was den Entstehungsmodus des Austrittes der Riesenzellen betrifft, so erklären denselben Arnold, Aschoff und Lubarsch durch aktive, durch chemische Substanzen bedingte, Emigration entstanden, während Maximow und Lengemann dafür eine passive Ausfuhr behaupten; besonders letzterer erklärt den Übergang dieser Zellen aus dem Knochenmark in die Gefäße durch hämodynamische Veränderungen, die die Breiinjektionen hervorrufen (Myelokinese), und durch die anatomische Eigentümlichkeit der Lage der Knochenmarksriesenzellen. Daß bei der Entstehung der Embolie die normal vorkommende Degeneration der Megakaryozyten allein hier keine Rolle spielen kann, erklärt Lengemann damit, daß dann jedes normale Blut diese degenerierten Exemplare führen müßte, eine Anschauung, der auf Grund seiner Befunde Schwarz beistimmt.

In der letzten Zeit hat Ogata (2) die Frage von dem Übergang der Megakaryozyten ins Blut einer eingehenden Prüfung an Kaninchen unterzogen. Ogata nimmt in Übereinstimmung mit Schridde an, daß Megakaryozyten schon unter normalen Verhältnissen in den Blutstrom übergehen. Die Ursache dieses Prozesses liege in der Funktion dieser Zellen, die in der Ausarbeitung von Blutplättchen besteht. Nach dem Übertritt letzterer ins Blut, was durch fortwährendes Abschnüren der Pseudopodien der Riesenzellen stattfindet, soll aus der Zelle nur der pyknotische Kern mit spärlichen Protoplasmaspuren übrigbleiben, der dann von seinem Zusammenhange mit dem Retikulum losgelöst, ins Blut übergehen und dort infolge seiner Größe in den Kapillaren abgefangen werden kann. Bei Anämien und verschiedenen anderen pathologischen Zuständen, wo der Bedarf an Blutplättchen sehr groß ist, sind auch Riesenkernembolien viel zahlreicher. Bei seinen Experimenten hat sich Ogata überzeugt, daß Riesenzellkerne schon durch die bloße Erschütterung der Tiere ins Blut über-

gehen können und Embolien hervorrufen, womit er die verschiedenen Befunde anderer Autoren zu erklären sucht. Auf der anderen Seite aber ist schon längst bekannt, daß die Megakaryozyten bei Tieren schon unter normalen Verhältnissen in der Milz und in den Lymphdrüsen zu finden sind (Pugliese, Pirone, Kervilly) — eine Erscheinung, die nur zum Teil durch die Experimente von Ogata erklärt werden kann.

Schon diese kurze Literaturübersicht zeigt, daß das Austreten der Megakaryozyten aus dem Knochenmark nicht nur unter pathologischen Zuständen, sondern auch unter normalen sehr leicht zustande kommt und daß diese Zellen im peripheren Blute deshalb nicht gefunden werden, da sie angeblich infolge ihrer Größe in den Kapillaren abgefangen werden.

Nun haben aber unsere Untersuchungen sehr deutlich bewiesen, daß Gebilde, die wie Megakaryozytenkerne aussehen, schon unter normalen Verhältnissen in Form pyknotischer oder atrophischer Kerne im zirkulierenden Blute regelmäßig erscheinen und im Ausstrichpräparate leicht zu finden sind. Es entsteht deshalb die Frage, woher diese Gebilde stammen, auf welche Weise dieselben normal (und auch pathologisch) im Blute erscheinen, welche Ursache bewirkt, daß sie aus dem Knochenmark austreten, und was für eine Bedeutung dieser Vorgang haben könnte.

Zur Beantwortung dieser Fragen müssen mehrere Tatsachen, die teils von uns erhoben wurden, teils aus den eben angeführten Beobachtungen hervorgehen, zugezogen werden. Zunächst unterliegt es jetzt keinem Zweifel mehr, daß auch die Myelogonie das Knochenmark verlassen und in zirkulierendes Blut übergehen kann.

Dieser Austritt kann nun nicht nur auf dem Wege der Myelokinese (Lengemann), der nur für pathologische Zustände eine Gültigkeit haben kann, erfolgen, sondern auch auf ganz dieselbe Weise, wie jede andere gealterte Zelle des Knochenmarks normal dasselbe verläßt (vgl. S. 94).

Dieser Austritt wird aber auch noch durch den Umstand begünstigt, daß die Myelogonien ebenfalls wie die Megakaryozyten schon unter normalen Verhältnissen einer Degeneration unterliegen und als untaugliche Gebilde mit dem Blutstrom aus dem Knochenmarke passiv herausgeschwemmt werden können.

Die zweite Ursprungsquelle der Megakaryozytenkerne des pathologischen Blutes muß, in Anbetracht der Befunde von Megakaryozytenembolien, eben in diesen gesucht werden. Es ist nämlich nicht von der Hand zu weisen, daß die embolisierten Zellen, besonders wenn sie eine längere Zeit in den Gefäßen verweilen und degenerieren, durch den Blutstrom abgerissen werden und infolgedessen im peripheren

Blut leicht nachgewiesen werden können. Es scheint uns aber dieser Erscheinungsmodus der Megakaryozytenkerne im Blute nicht der einzige zu sein, insbesondere glauben wir, daß auch ohne embolische Vorgänge Megakaryozytenkerne im zirkulierenden Blute erscheinen können.

Schon Lengemann hat in den Megakaryozyten Degenerationserscheinungen konstatiert, denen zufolge diese Zellen sich zu pyknotischen Kernen oder sogar chromatischen Tropfen ausbilden. Er wollte aber in der Beschaffenheit dieser Gebilde die Ursache ihres Transportes in die Blutbahn nicht sehen, da dann doch diese, seiner Meinung nach, auch normal dahin ausgeschwemmt werden müßten. Hätte er aber das Blut in seinen Fällen genau untersucht, dann hätte er diese Gebilde dort, ebenso wie wir, unzweifelhaft gefunden, können doch solche Gebilde auch die engsten Kapillaren sehr leicht passieren und infolgedessen auch im peripheren Blute erscheinen. Daß der Prozeß der Myelokinese dazu nicht unbedingt nötig zu sein scheint, dafür sprechen die Befunde bei Embryonen, bei welchen nach den Untersuchungen von Maccabruni, Verson (1) und Ogata konstant in den Lungenkapillaren embolisierte pyknotische Kerne von Megakaryozyten zu finden sind und wo doch von pathologischen Prozessen keine Rede sein kann.

Es erscheint uns aber noch ein wichtiger Umstand dafür zu sprechen, daß Megakaryozyten auch direkt, ohne in den Kapillaren abgefangen zu werden, in das periphere Blut übergehen können. Ich meine hier die Größe der Megakaryozyten. Wir haben schon oben darauf hingewiesen, daß die Megakaryozyten auch in kleiner Form vorkommen können. Wird nun die Auswanderungsmöglichkeit der großen Megakaryozyten aus dem Knochenmarke zugegeben — diese unterliegt aber, wie wir gesehen hatten, keinem Zweifel —, dann ist dieselbe Möglichkeit auch für die kleineren Formen nicht von der Hand zu weisen; treten aber diese Zellen einmal ins Blut über, dann brauchen sie infolge ihres geringen Umfanges in den Kapillaren einfach nicht stecken zu bleiben und zirkulieren deshalb im Blute frei herum. Selbstverständlich bleibt diese letztere Ursprungsquelle der Megakaryozytenkerne des Blutes hauptsächlich auf die Myelose beschränkt, während für normale und pathologische Verhältnisse die embolisierten Megakaryozyten fast ausschließlich verantwortlich gemacht werden müssen.

Was speziell die Myelose betrifft, so müssen wir, unter Berücksichtigung der auf S. 34 u. 43 resumierten Befunde, die Mehrzahl der Gebilde, die hier und besonders bei der Myeloblastenleukämie in manchmal so kolossaler Zahl im Blute erscheinen, nicht, wie es bis jetzt geschah, als Megakaryo-

zytenkerne, sondern direkt als z. T. degenerierte, z. T. aber gut erhaltene Myelogonien auffassen. Da wir in diesen Fällen eine ausgedehnte Wucherung der Myelogonien im Parenchym konstatieren konnten, so muß ihr Erscheinen im leukämischen Blute auf ganz dieselbe Weise wie das Erscheinen anderer unreifen Zellen erklärt werden.

In Anbetracht dieser Auseinandersetzungen müssen wir für die Erscheinung der Megakaryozytenkerne im Blute unter normalen ebenso wie unter pathologischen Umständen zwei Ursprungsquellen annehmen: 1. das Knochenmark, aus dem direkt degenerierte Myelogonien und kleinere Megakaryozyten ins Blut passiv ausgeschwemmt werden und 2. die embolisierten Megakaryozyten (also ebenfalls das Knochenmark), deren einzelne, der Degeneration verfallene, Kerne oder Teile derselben durch den Blutstrom abgerissen und fortgeschwemmt werden[1]).

Es erscheint selbstverständlich, daß dem Auftreten im Blute von Megakaryozytenkernen in Form von fast strukturlosen Klümpchen keine physiologische Bedeutung beigemessen werden darf. Das ist nur ein Endstadium eines abgelaufenen Prozesses. Anders steht es aber mit den gut ausgebildeten Megakaryozyten, die so leicht unter verschiedenen Umständen in den Blutstrom übergehen und in den parenchymatösen Organen aufgefangen werden, für welchen Vorgang man bis jetzt keine Erklärung finden konnte. Da es gegenwärtig keinem Zweifel zu unterliegen scheint, daß die hauptsächliche Rolle der Megakaryozyten, außer in Zytophagie, die sie in geringem Maße ausüben, in der Ausarbeitung von Blutplättchen besteht, so ist es, in Anbetracht dieser ihrer Funktion und ihrer leichten Embolisierung (normal — Aschoff, Maximow) in den Kapillaren der parenchymatösen Organe, sehr wahrscheinlich, daß dieser letztere Vorgang als eine zweckmäßige Vorrichtung des Organismus aufgefaßt werden dürfte. Es ist nämlich anzunehmen, daß in den Fällen, wo größere Ansprüche an die Knochenmarksriesenzellen in bezug auf Blutplättchen gestellt werden (vielleicht sogar normal), die ersteren nicht nur im Knochenmarke ihre Blutplättchen abgeben,

---

[1]) Zur Unterscheidung pyknotischer Myelogonien von degenerierten Megakaryozytenkernen im Blute möge die Beschaffenheit der öfters noch vorhandenen Granulation dienen: Degenerierte Myelogonien tragen meistens eine nicht besonders feine, ungleichmäßig große Granulation, während letztere in den Protoplasmaspuren der Megakaryozyten äußerst fein und gleichmäßig erscheint (Reste von Blutplättchen). Diese Differenz spricht dafür, daß die Mehrzahl der bei der Myelose vorkommenden megakaryozytoiden Kerne eben als Myelogonienkerne aufzufassen ist.

sondern auch ins Blut übergehen und in den Kapillaren sich ansiedeln, wodurch dem Blutstrom eine unzweiflhaft viel bessere Gelegenheit zum Abfangen von Blutplättchen gegeben wird als im Knochenmark. Für diese Auffassung spricht noch besonders 1. die von Aschoff und Lubarsch konstatierte Tatsache, daß die embolisierten Megakaryozyten oft ein gut ausgebildetes Protoplasma haben, und daß ihre Kerne anfangs ihre Struktur bewahren und 2. der von Ogata nach Erschütterungen der Tiere konstatierte leichte Übertritt der Megakaryozyten ins Blut.

Also die Megakaryozyten gehen ins Blut nicht erst dann über, wenn sie ihre Blutplättchen schon abgegeben haben (Ogata), sondern sie gehen zweckmäßig dorthin schon in dem Momente über, wenn sie ihre Blutplättchen erst abzugeben haben.

Es scheint diese unsere Erklärung des so häufigen Vorkommens von Megakaryozytenembolie in pathologischen Fällen sehr plausibel, obwohl sie nur vorläufig als Hypothese aufgefaßt werden muß, die aber doch auf gut fundierten Tatsachen basiert. Es ist deshalb wünschenswert, diesen Vorgang, unter besonderer Berücksichtigung dieser von uns vermuteten Zweckmäßigkeit, weiter noch experimentell zu studieren.

Nach dem Gesagten erscheint uns die Erklärung des Vorkommens von zahlreichen Megakaryozyten- und megakaryozytenähnlichen Kernen im Blute Leukämischer bedeutend leichter. Sie erscheinen hier auf zweifache Weise. Zunächst was die chronische Myelose betrifft, so zieht schon die starke Wucherung von Megakaryozyten eine im Vergleich zum normalen mehr ausgedehnte Gelegenheit zur Degeneration derselben nach sich, wobei deren Ausschwemmung aus dem Knochenmark durch die sonst reiche Leukozytenflut der Knochenmarkszellen begünstigt wird. Außerdem kommen hier noch mehr oder wenig degenerierte Myelogonienkerne hinzu. Es treten aber hier nicht nur degenerierte Megakaryozyten auf, sondern auch gut ausgebildete große Megakaryozyten, die sich auch in den Knochenmarkskapillaren öfters in reicher Zahl finden, und kleinere, die die Kapillaren passieren. Daß bei einer solchen Gelegenheit auch gut erhaltene Riesenkerne im Blute erscheinen können, ist leicht verständlich, und der Fall von Schwarz gibt ein schönes Beispiel davon. Zwar nennt Schwarz die von ihm beschriebenen großen Zellen meistens Myeloplaxen, es waren das aber typische Megakaryozyten.

Was die Myeloblastenleukämie betrifft, so ist auch für dieselbe obige Auffassung annehmbar, es kommt aber hier noch die öfters vorhandene sehr starke Wucherung der Myelogonien hinzu, die dann in verschiedenen Entwicklungsstadien und in verschiedener Zahl aus dem Knochenmarke ausgeschwemmt werden können.

Diese letztere Erklärung gilt in noch höherem Maße für die reine Myelogonienleukämie, wo die Wucherung überhandnimmt, und wo vielleicht Megakaryozyten fast gar nicht ausgebildet werden.

c) Die Blutplättchen.

Wir haben bei der Beschreibung der Blutbefunde im Fall II und IV auf das Vorkommen von azurophilgranulierten Myelogonien hingewiesen, deren Kerne sich im Zustand der Degeneration befanden, und deren granuliertes Protoplasma deutliche Abschnürungserscheinungen aufwies, ein Vorgang, der ganz identisch mit dem von Wright und Ogata (2) bei Tieren beschriebenen zu sein scheint, und den sie für die Entstehung der Blutplättchen verantwortlich machten. Dieselbe Erscheinung haben wir auch im Knochenmark Leukämischer konstatiert.

Auf der anderen Seite aber sind wir zum Schluß gekommen, daß die von Schridde in den Megakaryozyten beschriebene Granulation als eine azurophile aufgefaßt werden muß, die mit der neutrophilen Granulation nichts Gemeinsames hat und mit der Granulation der Myelogonien verwandt, wenn nicht identisch ist.

Es stellt somit unser Befund eine Bestätigung der Befunde von Wright und Ogata auch für den Menschen dar, so daß es jetzt festzustehen scheint, daß die Blutplättchen tatsächlich aus Megakaryozyten und größeren Myelogonien abstammen.

Es scheint uns aber, daß das Abschnüren von Protoplasmateilen von Myelogonien keineswegs als ein normaler Vorgang, besonders bei der Myelogonienleukämie betrachtet werden kann. Und das behaupten wir aus zwei Gründen: 1. fanden wir die Kerne solcher Myelogonien in deutlich degeneriertem Zustande, während, wie bekannt, die Kerne der Knochenmarksmegakaryozyten, von welchen die Blutplättchen sich abschnüren, keineswegs degeneriert erscheinen; 2. fanden wir in unseren Fällen, wo die Zahl der Myelogonien und besonders solcher, die massenhaft Granula aufwiesen, sehr beträchtlich war, die Blutplättchen in so spärlicher Zahl, daß sie mit der kolossalen Zahl der Myelogonien absolut unvereinbar war. Dieser Umstand, das Fehlen von Blutplättchen, scheint auch für die von uns früher ausgesprochene Vermutung zu sprechen, daß bei der Myelogonienleukämie die Megakaryozytenwucherung fast vollständig sistiert.

Was den Vorgang der Blutplättchenausarbeitung in den Myelogonien betrifft, so muß er als ein abortiver, pathologischer Reifungs- und Differenzierungsprozeß aufgefaßt werden, der nur bei der Myelogonienleukämie vorkommt, und der hier, ebenso wie bei anderen Leukämieformen, wo gewöhnlich die

Myelogonienwucherung gering ist, bei der Entstehung der Blutplättchen keine Rolle spielen kann.

Ob wir die azurophile Granulation der Leukämiemyelogonien ebenfalls als eine pathologische Erscheinung auffassen sollen, scheint uns in Anbetracht der von uns im normalen Knochenmarke in bezug auf diese Zellen erhobenen Befunde nicht angebracht, da auch letztere, die doch als normale Zellen gelten müssen, ebenfalls diese Granulation aufwiesen. Es scheint somit diese Granulation als ein Attribut der Myelogonie zu gelten, das auch in das weitere Differenzierungsstadium derselben, in den Megakaryozyt, übergeht, dort aber seine Beschaffenheit ändert, indem die Granulation viel feiner erscheint. Da wir aber in den großen, jungen Myelogonieformen diese Granulation öfters vermißten, so müssen wir dieses Attribut als Zeichen schon einer gewissen Reifung dieser Zelle betrachten, wofür auch der Befund, den wir im Fall I erhoben hatten, zu sprechen scheint, wo in keiner einzigen Myelogonie kleinerer Form (junge Tochterzellen) eine Granulation nachzuweisen war.

X. Die Myeloblasten und die Übergangszellen Ehrlichs.

Die von uns in den Myelogonien konstatierte azurophile Granulation, die wir mit der Schriddeschen Granulation der Megakaryozyten identifizieren, zwingt uns auch die azurophile Myeloblastengranulation einer näheren Betrachtung zu unterziehen. Die gewöhnlich in den Myeloblasten vorkommende Granulation ist sehr der Myelogoniengranulation ähnlich, sie unterscheidt sich aber von ihr 1. durch die etwas größere Form und durch die deutlich dunklere Farbe und 2. durch ihre besondere Spezifität. Denn wenn die Myelogoniengranulation bestimmt ist, das Material für die Blutplättchen zu liefern, so übergeht die Myeloblastengranulation in die neutrophile, ist also ebenfalls spezifisch.

Diese Auffassung des Charakters der Granulation der Myeloblasten (unreif-neutrophil) wird von der Mehrzahl der Hämatologen geteilt, während Pappenheim (10) dieselbe als eine rein azurophile, der Lymphozytengranulation analoge auffaßt. Es ist nicht unsere Absicht, diese Frage hier zu ventilieren, da wir dieselbe ausführlich schon vor 3 Jahren berücksichtigt hatten (7) und jetzt in der von uns dort geäußerten Ansicht nichts zu ändern haben[1]). Da aber die von uns in den Myeloblasten des Falles IV vorgefundene Granulationsform einen ganz neuen und

[1]) Die unlängst erschienene Arbeit von R. Hertz (3), die die Ansicht von Pappenheim zu bekräftigen sucht, bringt nichts Neues und kann hier keine Berücksichtigung finden, zudem basiert sie auf Präparaten, die augenscheinlich mit unbrauchbarem Triazid gefärbt wurden.

seltenen Befund darstellt, müssen wir hier das Verhältnis derselben zu der bis jetzt bekannten Granulation der Myeloblasten und auch zu anderen Granulationsarten festzustellen versuchen.

Wir hatten schon oben ausdrücklich darauf hingewiesen, daß diese von uns in den Myeloblasten vom Fall IV vorgefundene feine Granulation keinswegs als eine neutrophile — reife oder unreife — betrachtet werden konnte, da sie durch Triazid nicht darstellbar war, die Myeloblasten erschienen bei dieser Färbung vollständig granulalos. Aus diesem Grunde kann sie auch nicht als ein gewisses Entwicklungsstadium der typischen, azurophilen (unreifen neutrophilen) Granulation der Myeloblasten aufgefaßt werden. Daß sie mit der Myeloboniengranulation auch nichts zu tun hat, brauchen wir uns schon nicht auseinanderzusetzen. Folglich bleibt die Vermutung übrig, daß sie entweder mit der azurophilen Granulation der Lymphozyten oder mit der der großen Mononukleären und Übergangszellen identisch ist, oder aber wieder eine ganz neue Granulationsart vorstellt.

Was die erstere Vermutung betrifft, so scheint sie auf den ersten Blick unwahrscheinlich und zwar aus dem Grunde, daß diese feine Granulation dann viel öfters anzutreffen wäre, was aber, wie bekannt, nicht der Fall ist.

Was das Verhältnis derselben zu der Granulation der Übergangszellen betrifft, so ist sie, wie wir schon oben betont hatten, der letzteren sehr ähnlich. Leider aber ist die Stellung der großen mononukleären und der Übergangszellen im Leukozytensystem noch nicht ganz bestimmt, was die Entscheidung unserer Frage noch mehr erschwert.

Bekanntlich existieren gegenwärtig folgende Ansichten über den Charakter dieser Zellen. Weidenreich (9), Helly (1) und Ferrata zählen sie den Lymphozyten zu. Rieux (2) hält sie für ganz selbständige, von Myeloblasten und Lymphozyten total verschiedene Zellen, die mit Bindegewebszellen, Endothelien und undifferenzierten Stammzellen verwandt sind. Banti läßt sie aus seiner Stammzelle sich entwickeln, faßt sie aber als einen ganz besonderen myeloischen Zellstamm auf, während wieder Patella sie nur als Endothelien auffaßt. Nägeli (3) hält sie für myeloische Zellen, die mit den Myeloblasten wahrscheinlich eng verwandt sind, und die Granulation als eine für sie spezifische, weder azurophile noch neutrophile, vielmehr als eine speziell-myeloische. K. Ziegler (2) faßt diese Zellen als gealterte Myeloblasten auf und läßt sie in neutrophile Zellen übergehen, die Granulation faßt er als eine neutrophile auf. Pappenheim (17) streicht sozusagen diese Zellen aus dem Leukozytensystem aus, indem er die Masse der entsprechenden Zellformen in drei Gruppen zerlegt, die z. T. in die bekannten Zellgruppen des Blutes eingereiht werden können, und zwar soll ein Teil seiner Monozyten, wie er diese Zellen

nennt, gewöhnliche ältere größere breitleibige und teils buchtkernige Lymphozyten sein, die Granulation soll also lymphozytisch azurophil sein, während er den anderen Teil nicht anders als gealterte buchtkernige Leukoblasten auffaßt, somit ihre Granulation als neutrophil betrachtet. Die dritte Form, die er Normalmonozyten nennt, soll von seinen hypothetischen Splenoidzellen abstammen, somit etwa Zwitterformen darstellen. Was diese Auffassung Pappenheims betrifft, so stimmen wir ihr nur insofern bei, als wir einen Teil der Monozyten, da er einen Lymphozytenkern aufweist, als große, ältere Lymphozyten auffassen. Was aber die zweite Gruppe betrifft, so unterliegt es keinem Zweifel, daß solche Monozyten, die Pappenheim als rein myeloische Zellen auffaßt, tatsächlich, besonders im pathologischen Blute, vorkommen, und darüber zweifelt auch niemand, der auf die Kernstruktur dieser Zellen Rücksicht nimmt. Es bleibt aber eine noch ganze Zellgruppe übrig, die im Schema von Pappenheim keine klare Stellung einnimmt, und für die eben eine Stellung ausgesucht werden muß. Für ebendiese Zellen suchte Naegeli in der neuen Auflage seines bekannten Handbuches durch verschiedene Argumente einen besonderen Platz im myeloischen Zellsystem einzuräumen, ebendiese Zellen faßt Ziegler als gealterte Myeloblasten auf.

Was die Auffassung von Naegeli betrifft, so hat er ganz richtig den myeloischen Charakter dieser Zellen (Differenzierungsprodukte der Myeloblasten) durch Konzeption erschlossen, er blieb aber den morphologischen Beweis schuldig, so daß seine Auffassung als eine zwar gut begründete, aber rein theoretische bleiben muß.

Anders Ziegler, der mit reellen morphologischen Tatsachen operiert und der einfach erklärt, daß diese fragliche Zelle einen Myeloblastencharakter trägt. Es ist deshalb notwendig, diese Tatsache auf ihre Richtigkeit hin zu prüfen.

Was unsere Erfahrung in dieser Frage betrifft, so haben wis uns, besonders mit unserer Farblösung, die die Kernstruktur besonders deutlich herausbringt, überzeugt, daß die in Rede stehenden Zellen immer einen etwas undeutlichen, aber sehr fein strukturierten Myeloblastenkern aufweisen, der sich aber in mancher Hinsicht von dem typischen Myeloblastenkern unterscheidet. Dieser Unterschied besteht darin, daß der Kern der betreffenden Zelle viel feiner granuliert und matter erscheint, so daß die im Myeloblastenkern deutlich sichtbaren hellen Lücken fast gar nicht hervortreten.

Ein Blick auf die Taf. III und IV wird diesen Unterschied viel deutlicher als seitenlange Beschreibungen zeigen. Die Taf. IV zeigt fast typische Myeloblasten, wie wir sie z. B. im Leukämieblute finden, während die Zellen von Taf. III, die von demselben Fall stammen, Kerne aufweisen, die auf den ersten Blick schwerlich für Myelo-

blastenkerne aufgefaßt werden können, sondern eher als Kerne der großen Monozellen Ehrlichs imponieren.

Obwohl aber die Kernstruktur dieser Zellen (Taf. III) zum Teil auch der sehr feinen und matten Kernstruktur der großen Mono entspricht, sind doch diese Zellen keine solchen, sondern Myeloblasten, da sie in den letzten Krankheitstagen als fast typische Myeloblasten imponierten (Taf. IV). Dieses Verhalten der fraglichen Zellen und auch ihre Breitleibigkeit und Buchtkernigkeit muß zur Annahme führen, daß es Myeloblastenderivate sind, die infolge des protrahierten Krankheitsverlaufs genug Zeit hatten zu altern und sich dem Typus der Monozellen zu nähern.

Es muß somit diese große Zelle vom Fall IV als ein Übergangsstadium vom Myeloblast zur Monozelle von Ehrlich aufgefaßt werden, das in seltenen chronischen Fällen von Myeloblastenleukämie das Blutbild beherrscht. Aus diesem Grunde muß dieser Fall eigentlich als eine unreife Monozytenleukämie aufgefaßt werden.

Was die Übergangszellen selbst betrifft, so muß man sie für noch mehr gealterte Myeloblastenderivate halten, wofür noch besonders ihre Breitleibigkeit und Buchtkernigkeit zu sprechen scheint.

Da wir nun die Übergangszellen von den Myeloblasten ableiten und als gealterte und vielleicht spezifisch differenzierte Myeloblasten deuten, so entsteht die Frage, wie die Granulation dieser Zellen aufzufassen ist und in welchem Verhältnis dieselbe zu der von uns im Fall IV vorgefundenen Granulation steht.

Wir sind geneigt, diese Granulation doch in eine gewisse Analogie zu der Granulation der Lymphozyten zu stellen. Dafür sprechen manche Tatsachen, die bei unseren Untersuchungen erhoben wurden. Wir hatten nämlich festgestellt, daß die neue, von uns entdeckte Leukozytenart, die Myelogonie, eine Granulation aufweist, die für sie spezifisch ist, und die in die blutplättchenbildende Granulation der Megakaryozyten überzugehen pflegt. Des weiteren wissen wir, daß die Myeloblasten ebenfalls eine Granulation aufweisen, die aber in die neutrophile übergeht. Das sind also ganz spezifische Granulationen, die mit der Funktion der Zellen eng verknüpft sind. Ganz anders steht es mit der Granulation der Lymphozyten, die keine, wie es scheint, spezifische Bedeutung hat und die als Alterungszeichen aufgefaßt werden muß. Da nun unsere Zellen aus der Tafel III ebenfalls gealterte Zellen sind und da ihre Granulation weder mit der typischen Granulation der Myeloblasten, noch mit der der neutrophilen etwas Gemeinsames hat, so müssen wir sie ebenfalls, wie die Granulation der Lymphozyten als ein Zeichen der Alterung auffassen. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß die beschriebene Granulation

für diese Zellen spezifisch ist, fanden wir doch dieselbe auch in den letzten Beobachtungstagen, also dann auch, wenn die Zelle fast schon als ein Myeloblast imponierte (Taf. IV).

Auf diese Weise besitzt der sich differenzierende Myeloblast zwei verschiedene Granulationen: eine neutrophile und eine azurophile.

Aus dieser unseren Auffassung der Übergangszellen ergibt sich, daß wir das Erscheinen von unreifen gealterten Parenchymzellen auch für das normale Blut zugeben, was übrigens schon aus unserer Auffassung der Entwicklungsstadien der Myelogonie deutlich hervorging. Somit hat jede unreife Zelle des Parenchyms ihre gealterten Vertreter auch im Blute und zwar: die große Myelogonie — die pyknotische Myelogonie (ev. den Megakaryozyt), der Myeloblast — die Übergangszelle, der Myelozyt — den polymorphkernigen Leukozyt, der Lymphozyt — den breitleibigen und buchtkernigen Lymphozyt. Diese sämtlichen gealterten, aber lebensfähigen Zellen üben gewisse Funktionen aus, nur die Myelogonie nimmt hier infolge ihres speziellen Charakters eine besondere Stellung ein, sie ist im Blute wahrscheinlich funktionslos.

XI. Die Myelose im Lichte der Myelogonienlehre.

a) Das myeloische Blutbild.

Der Befund von einer neuen unbekannten Blutzelle, die zu den am wenigsten differenzierten myeloischen Zellen gehört und deren verschiedene Entwicklungs- und Reifungsstadien im Blute und im Parenchym erscheinen, kann nicht ohne Einfluß auf unsere Anschauungen von der Myelose bleiben. Die Myelose war bis jetzt in bezug auf die quantitativen Leukozytenverhältnisse in eine leukämische, subleukämische und aleukämische zergliedert, die sämtlich einen akuten, subakuten oder chronischen Verlauf annehmen können. In bezug auf das qualitative Blutbild unterschied man bei diesen sämtlichen drei Varianten folgende Typen, die von dem Prävalieren mancher mehr oder weniger unreifen Leukozytenformen ihre Namen trugen. Die Myelose mit den etwas mehr reifen Leukozytenformen (Myelozyten) kennen wir als die vulgäre myeloische Leukämie, als leukämische Myelose (Schridde), die sich manchmal durch die Prävalenz gewisser granulierter Leukozytenformen (Eosinophile, Mastzellen) im Blute vom banalen Leukämiebilde besonders auszeichnen kann. Die nächste durch Übergänge mit der vorigen verknüpfte Leukämieform, in der die weniger reifen und weniger differenzierten Knochenmarkszellen, die Myeloblasten, prävalieren, ist die Myeloblastenleukämie, sie verläuft meistens akut, seltener subakut und noch seltener chronisch. In letzterem Falle zeichnet sich das Blut dadurch aus, daß man dann, außer einer mehr

oder weniger beträchtlichen Zahl von Myeloblasten, auch noch weiter differenzierte Leukozytenformen im Blute auftreten sieht, und daß man hier in nur sehr seltenen Fällen das reine Myeloblastenbild zu sehen bekommt. Das letztere ist eben für die akute Myeloblastenleukämie besonders charakteristisch. Hier können zwei Varianten vorkommen: die Makromyeloblastenleukämie und die Mikromyeloblastenleukämie, was von der Prävalenz im Blute der großen oder der kleinen Myeloblasten abhängt.

Die Myeloblastenleukämie galt bis jetzt als diejenige Form von Leukämie, die sich durch ein am wenigsten reifes Blutbild auszeichnet, als eine Form, wo die am wenigsten differenzierten Blutzellen, die myeloischen Stammzellen oder Stammzellen überhaupt, wie andere meinten, das Blutbild beherrschen. Sie wurde deshalb vielfach auch als Stammzellenleukämie, Hämatogonienleukämie oder Lymphoidozytenleukämie bezeichnet.

Da wir nun oben eine neue akute und subakute Leukämieform beschrieben haben, die sich dadurch auszeichnet, daß bei ihr eine bis jetzt im Blute unbekannte Zelle vorkommt, die das Blutbild vollständig beherrscht, eine Zelle, die wir als die eigentliche Myelogonie, also als die Mutterzelle der myeloischen Parenchymzellen, also auch der Myeloblasten betrachten, so müssen wir an Stelle der Myeloblastenleukämie, die bis jetzt als die unreifste Leukämieform galt, unsere Myelogonienleukämie bringen, wodurch die Myeloblastenleukämie als eine Leukämieform mit schon etwas mehr reiferen, mehr differenzierten Zellen auf eine im Verhältnis zu unserer Form etwas niedrigere Stufe gebracht werden muß.

Wir bekommen somit folgende stufenweise Reihe von Leukämieformen, unter denen jede weitere sich durch fortwährend immer mehr differenzierte Blutbilder auszeichnet und die untereinander durch Übergänge verknüpft erscheinen: Myelogonienleukämie — Myeloblastenleukämie — Myelozytenleukämie.

Die Myelogonienleukämie charakterisiert sich durch folgendes hämatologische Bild: die große Mehrzahl der Zellen machen die von uns oben ausführlich charakterisierten Myelogonien in kleinerer Form — Mikromyelogonienleukämie (bis jetzt nur von uns einmal beobachtet), die Minderzahl besteht aus Myeloblasten kleinerer Form. Andere unreife Zellen sind sehr spärlich vertreten. Bei dieser Leukämieform kommt noch eine bis jetzt nicht bekannte Zellform vor, die sich aus der Myelogonie herausdifferenziert — der primäre Megaloblast.

Es ist nicht ausgeschlossen, und dann wird es als eine strikte Analogie zu der Makromyeloblastenleukämie gelten, daß auch eine Makromyelogonienleukämie vorkommen kann, in der dann die

Hauptzahl der das Blutbild beherrschenden Zellen große Myelogonien ausmachen würden (unser Fall II und IV zeigte zeitweise das Bild einer solchen Leukämie). Erst eine solche Leukämie kann im wahren Sinne des Wortes als Stammzellenleukämie bezeichnet werden. Ob eine Leukämie mit überwiegender Zahl von primären Hämatoblasten vorkommen kann, ist auf Grund der bis jetzt bekannten und in anderen Leukämieformen bezüglich der Erythroblasten obwaltenden Verhältnisse zum mindesten zweifelhaft. Anders steht es in dieser Beziehung mit dem histologischen Bilde, in welchem eine überhandnehmende Wucherung der primären Erythroblasten nicht von der Hand zu weisen ist.

Durch das von uns bewiesene konstante Vorkommen der Myelogonie bei verschiedenen Formen der leukämischen Myelose erscheint es angezeigt, auch in bezug auf das mikroskopische Bild derselben eine Korrektur vorzunehmen und zwar setzt sich das mikroskopische Bild aus folgenden Zellen zusammen (wir berücksichtigen hier nur die myeloischen Zellen):

1. bei der vulgären Myelose: aus Myelozyten (überwiegend), Myeloblasten, Polynukleären, Erythroblasten. Gealterte pyknotische Myelogonien, Megakaryozytenkerne und Türksche Reizungszellen erscheinen in geringer Zahl;

2. bei der subakuten und chronischen Myeloblastenleukämie: aus großen Myeloblasten (überwiegend), Myelozyten, Erythroblasten und öfters auch aus einer großen Zahl von gut ausgebildeten oder gealterten Myelogonien und Megakaryozytenkernen und Türkschen Zellen;

3. bei der akuten Myeloblastenleukämie aus großen oder kleinen Myeloblasten (überwiegend), Erythroblasten, sehr geringer Zahl von unreifen Myelozyten (nicht konstant) und öfters sehr reichlichen Myelogonien in gut ausgebildeten Exemplaren und auch Türkschen Zellen;

4. bei der akuten Myelogonienleukämie aus kleinen oder großen (sehr wahrscheinlich) Myelogonien mit spärlicher Zahl anderer unreifer Zellen und mit spärlicher Zahl primärer Megaloblasten.

Was das Chlorom betrifft, das sich in seiner myeloischen Form sehr gut hämatologisch und anatomisch in die Myelose einreihen läßt, so kommen hier sämtliche oben beschriebene Blutbilder vor und es ist per Analogie nicht auszuschließen, daß auch hier eine Myelogoniose vorkommen kann. Was das Vorkommen von Myelogonien beim Chlorom überhaupt betrifft, so haben wir auffallenderweise in den von uns untersuchten Fällen keine einzige Zelle dieser Art gefunden, was aber obige Möglichkeit absolut noch nicht auszuschließen scheint.

Dem Vorkommen der Myelogonie bei der Myelose kann auch eine gewisse diagnostische Bedeutung zukommen.

Es sind nämlich Myeloblastenleukämien bekannt, wo die das mikroskopische Bild beherrschenden großen lymphoiden Zellen nicht so deutlich in bezug auf die Kernstruktur ausgebildet sind, daß man dieselben sofort als Myeloblasten erkennt und den Fall in die Myelosegruppe einreiht (z. B. Fall IV). Aus der Zeit noch, als man diese Form von der ihr hämatologisch und klinisch sehr ähnlichen lymphoiden Leukämieform auf Grund nur noch der bloßen Beurteilung des Charakters der prävalierenden Lymphzellen noch nicht gut unterscheiden konnte, stammt Pappenheims (2) Kriterium, welches diese beiden Leukämieformen in jedem einzelnen Falle leicht zu unterscheiden erlaubt. Es lautete dahin, daß bei der Myelose im Blute gleichzeitig verschiedene etwas reifere Entwicklungsstadien der Myeloblasten (Promyelozyten) sich reichlich zu finden pflegen, während bei der Lymphadenose dieselben gewöhnlich fehlen, und wenn sie schon vorhanden sind, sie meistens zu den noch mehr reifen Formen (Metamyelozyten und Myelozyten) gehören. Da aber, wie wir gesehen haben, oft Fälle von akuter Myeloblastenleukämie vorkommen, wo diese Zellen so gut wie absolut fehlen, so läßt uns dieses Kriterium im Stich. Da wir nun bei fast sämtlichen von uns beobachteten und oben berücksichtigten akuten Leukämiefällen unsere Myelogonien in gut ausgebildeten Exemplaren regelmäßig und oft in beträchtlicher Zahl fanden, während wir diese Zellen in der Lymphadenose nur vereinzelt und in fast atrophischen Exemplaren finden konnten, so erscheint es berechtigt, diese Tatsache als ein neues Kriterium aufzufassen, welches in den häufigen Fällen, wo das Pappenheimsche im Stich läßt, aus der bloßen Anwesenheit dieser Zellen im Blute die Form der Leukämie erkennen ließe.

Das Auftreten der akuten Leukämie in Form von Myelogonienleukämie scheint so lange gegen die von Sternberg (2) vertretene Auffassung der akuten myeloischen Leukämie als morphologischer Ausdruck von Sepsis zu sprechen, bis es Sternberg nicht gelingt, auch diese neue Leukämieform auf dem gleichen Wege experimentell zu erzeugen. Die Beschaffenheit aber der Myelogonien- und Megakaryozytenkerne im Blute und auch die geringe Myelogonienwucherung im Parenchym bei der Sepsis scheinen keine Aussicht für das Gelingen eines solchen Experimentes zu schaffen, und besonders noch deshalb, weil die von Sternberg erzeugten Veränderungen keineswegs noch als leukämische aufgefaßt werden können.

b) Das myeloische Parenchymbild.

Ganz so wie das bekannte mikroskopische Blutbild der Myelose durch die Entdeckung der Myelogonie modifiziert werden mußte,

ebenso muß auch das bis jetzt gültige histologische Bild dieser Krankheitsform in mancher Hinsicht einer Korrektion unterworfen, beziehungsweise vervollständigt werden. Wir haben oben konstatiert, daß die Myelogonie einen konstanten Bestandteil der myeloischen Formationen ausmacht und je weniger die Leukämieform differenziert verläuft, desto häufiger und reichlicher finden wir die Myelogonie im Parenchym gewuchert. Wir haben schon darauf aufmerksam gemacht, daß in manchen Fällen das mikroskopische Bild mit dem histologischen gar nicht übereinstimmt. Es kommen nämlich Fälle von Leukämie vor, wo wir die Myelogonie im Blute in nur spärlicher Zahl antreffen, während z. B. das Knochenmark gerade von der Myelogonie überflutet ist (vgl. Fall III). Diese Inkongruenz (über die wir übrigens noch weiter unten sprechen werden) scheint darauf hinzuweisen, daß die myeloische Parenchymwucherung als eine Entität, ein Ganzes für sich, betrachtet werden muß, das aus verschiedenen gemeinsam oder isoliert wuchernden Elementen besteht, die aus verschiedenen, uns bis jetzt noch nicht bekannten, Ursachen in verschiedener Kombination aber auch isoliert ins Blut übertreten können. Auf eben diese Weise können wir, obwohl die Myelogonie im Parenchym stark in Wucherung geraten ist, einmal ein Blutbild bekommen, das fast gar keine Myelogonien enthält, das andere Mal aber in demselben Falle sogar eine Überschwemmung des Blutes durch die Myelogonie. Dieses Verhalten kann sich noch verschiedenartig kombinieren, indem einmal Myeloblasten in großer Zahl auftreten, ein anderes Mal aber und auch sogar im selben Fall stark zurücktreten (Fall I, II u. IV). Übrigens ist eine solche Inkongruenz des histologischen Bildes und des Blutbildes ein bei der Myelose sehr oft vorkommendes Ereignis [Helly (3)].

Also die Myelogonienwucherung ist ein Attribut der Myelose überhaupt. Es ist dabei aber verständlich, daß sehr starke und ausgedehnte Wucherung dieser Stammzellen meistens einen großen Einfluß auf das Blutbild ausüben muß und daß wir, umgekehrt, bei reiner hämatologischer Myelogonienleukämie auf eine besonders ausgedehnte Wucherung gefaßt sein müssen. Wie ein solch gewuchertes Gewebe in den ausgesprochenen Fällen von reiner Myelogonienleukämie aussehen kann, können wir leider ad oculos nicht demonstrieren, da wir keinen entsprechenden Autopsiefall hatten. Wir können uns aber schon einen Begriff davon machen, wenn wir uns die Veränderungen in der exstirpierten Drüse vom Fall II in Erinnerung bringen. Hier war die ganze Drüse in einen Haufen von Myelogonien verwandelt, zwischen welchen Mega- und besonders Polykaryozyten in verschiedenen Entwicklungsstadien zerstreut lagen. Aus diesem Bilde kann man sich einen Begriff machen, wie in dem Fall I das Knochen-

mark und die anderen Organe aussahen. Diese Verhältnisse bleiben also für entsprechende weitere zu beobachtende Fälle noch zu erforschen.

Auf Grund unserer Beobachtungen können wir folgendes, für die Myeloblasten- und Myelozytenleukämie gültige, Bild des Knochenmarks entwerfen. Außer der Wucherung der Myeloblasten und der nie fehlenden Wucherung der Myelozyten und Erythroblasten, finden wir mehr oder weniger massenhaft, besonders bei der akuten und der terminalen Myeloblastenleukämie, die Myelogonien in Form großer Nester von verklebten Zellen. Diese Nester bestehen meistens nur aus Myelogonien, in unmittelbarer Nähe aber befinden sich konstant Myeloblasten und Übergangsformen zu diesen mit Myelozyten und Erythroblasten zusammen. Die Nester liegen meistens im Parenchym des Knochenmarks und sind öfters von feinen Zügen retikulären Bindegewebes umgeben. Sehr oft finden sich große Haufen von Myelogonien in den Kapillaren, besonders in den venösen. Zwischen den im Parenchym lagernden Myelogonien findet sich keine Spur von Retikulum; ja noch mehr zwischen den Nestern und den Zügen des Bindegewebes findet sich meistens allseitig ein verhältnismäßig breiter Raum, eine Rinne, die vielleicht mit Plasma ausgefüllt ist. Zwischen den Nestern befinden sich mehr oder weniger ausgedehnte Strecken von myeloischem Gewebe, in dem die Myeloblasten oder Myelozyten überwiegen. Nie kommen diese letzteren Zellen zwischen den Myelogonien vor, während Myeloblasten und Erythroblasten das häufig zu tun pflegen. Worauf das zu deuten hat, haben wir schon oben hingewiesen.

Obwohl die Myelogonien meistens nesterweise vorzukommen pflegen, sieht man sie doch öfters im Parenchym in einzelnen Exemplaren und auch zu zwei bis drei Stück zusammenliegen.

Es ist schwer zu sagen, inwieweit die im Blute bei der Myelose angetroffenen pyknotischen und kleinen Myelogonien ein entsprechendes Korrelat im Knochenmarke haben. Es ist möglich, und in der Zukunft wird man darauf noch mehr achten müssen, daß die öfters bei der Myelose vorkommenden Lymphozytenkolonien vielleicht als Myelogonien mit pyknotischen Kernen aufzufassen wären, die infolge ihrer Kernbeschaffenheit von Lymphozyten schwer zu unterscheiden sind. Daß dem so ist, bezeugt das Bild der Drüse von Fall II, wo auf den ersten Blick die dunkelkernigen Zellen als Lymphozyten imponierten (vgl. auch Blumenthal und Morawitz).

Was die Megakaryozyten betrifft, so kommen sie in verschiedenen Fällen in verschiedener Zahl und Form vor. Man sieht sie sehr oft in der Mitte der Zellnester, sie sehen dann meistens atrophisch und klein aus. Sie können auch außerhalb oder am Rande dieser Nester

liegen und sind dann wohl ausgebildet und von beträchtlicher Größe. In vulgären Fällen von Leukämie sind sie in verhältnismäßig großer Zahl zu finden, während sie bei der Myeloblastenleukämie in viel geringerer Zahl auftreten. Diese Tatsache scheint darauf hinzudeuten, daß bei großer Inanspruchnahme der proliferativen Tätigkeit der Knochenmarkszellen die Myelogonien sich stark vermehren und zum Teil sich zu Myeloblasten differenzieren und keine Zeit, um zu Megakaryozyten zu altern, haben.

Was die Drüsen betrifft, so finden sich fast in jedem Leukämiefall, auch in den wenig affizierten Drüsen Myelogoniegruppen, die sich hier sehr oft in Polykaryozyten umwandeln. Ihr Sitz ist das interfollikuläre Gewebe und die Markstränge, einzelne Myelogonien sind auch am Follikelrande zu finden. In nanchen Fällen von akuter Myeloblastenleukämie kann die Wucherung solche Intensität erreichen, daß die ganze Drüse in eine Brut von Myelogonien aufgegangen zu sein scheint, wobei verschiedene Übergänge zu Polykaryozyten zu sehen sind.

Typische Megakaryozyten finden sich im Parenchym der Drüse verhältnismäßig selten und in spärlicher Zahl.

In der Leber und in der Milz scheint die Myelogonienwucherung selten deutlich ausgesprochen zu sein, meistens finden sich nur Megakaryozyten und zwar in den Kapillaren.

Die Fälle von Schwarz, Michaelis, Askanazy (2) und Helly (2) sprechen dafür, daß die Megakaryozyten in manchen Fällen von Myelose sehr stark und fast ausschließlich wuchern können. In solchen Fällen konnte man von einer atypischen Zellwucherung im Sinne Hellys (1) sprechen, aber nur insofern, als man die Zellwucherung bei der Myelose als eine atypische auffaßt. Da wir aber die myeloische Wucherung als Wucherung phylogenetisch tiefstehender Zellen und dabei als ein Ganzes für sich, dessen einzelne Bestandteile auch isoliert und in verschiedener Intensität wuchern, auffassen, so stellt diese Riesenzellwucherung keine außergewöhnliche Erscheinung dar und beansprucht deshalb keine besondere Bezeichnung.

Der Unterschied also, der durch unsere Befunde in dem mikroskopischen Bilde der Myelose im Verhältnis zu dem bis jetzt gültigen hervortritt, besteht in der Auffassung eines Teiles der Parenchymzellen und zwar der Myeloblasten als Myelogonien und im Auftreten dieser Zellen in Form von Nestern, die wahrscheinlich, wenn sie bis jetzt gesehen worden waren, meistens als Nester von Myeloblasten, von Plasmazellen, oder von Erythroblasten gedeutet wurden.

XII. Die Myelogonie in der Literatur.

Wir haben schon wiederholt darauf hingewiesen, daß die Myelogonie in ihrer reinen typischen Form bis jetzt noch von niemandem im Blute beschrieben und erkannt worden ist[1]). Was ihr weiteres Entwicklungsstadium in Form von Megakaryozyten betrifft, so war es, besonders das Vorkommen derselben im Parenchym, ziemlich gut bekannt. Was aber das Blut betrifft, so hat man hier dieses Entwicklungsstadium der Myelogonie als einen zufälligen, belanglosen Bestandteil des leukämischen Blutbildes betrachtet, und als ein Zellfragment, als Fragment des Megakaryozyten aufgefaßt. Reine Myelogonienleukämie, ebenso wie die Myelogoniose überhaupt, war bis jetzt nicht beobachtet worden.

Wenn aber die Blutmyelogonie keine Geschichte hinter sich hat und als ein tatsächlich ganz neuer Befund hingestellt werden kann, so steht es mit dem Vorkommen der Myelogonie in den blutbildenden Organen, besonders im fötalen Leben, ganz anders — diese Zelle war gewiß wiederholt beobachtet worden. Man hat sie auch unter pathologischen Verhältnissen dort mehrmals beobachtet, sogar abgebildet — aber ganz anders gedeutet.

Zunächst was normale blutbildende Organe betrifft, so fand man hier eine Zellart, deren Zugehörigkeit bis jetzt strittig blieb, die aber in Beziehung zu unserer Myelogonie gebracht werden muß. Ich meine damit die splenozytoide Pseudoplasmazelle von Hodara, die letzterer in den normalen blutbildenden Organen als Zellen von unregelmäßiger Gestalt und Größe beschrieb, die sich mit polychromem Methylenblau gleichmäßig und dunkelblau färben, einen großen unregelmäßigen, bizarren, die ganze Zelle ausfüllenden, dunkelgefärbten Kern haben, und die in mancher Hinsicht an Plasmazellen erinnern. Dieselben Zellen fand Schlesinger auch bei der akuten (wie es scheint, myeloblastischen) Leukämie und R. Hertz (2) bei der experimentellen myeloischen Metaplasie, der sie für unfertige Plasmazellen hält.

Vergleicht man die Hodarasche Beschreibung dieser Zellen und besonders noch die Abbildung, die Hertz von diesen Zellen gibt (Nr. 1 und 4), mit den Zellen unserer Taf. X, Fig. *B*, *C*, *D*, Nr. 1—3, so müssen

---

[1]) Die typische Blutmyelogonie kann bei unzweckmäßiger, sonst aber guter, Färbung unerkannt bleiben. Wir haben wiederholt die Erfahrung gemacht, daß Myelogonien, die bei Färbung mit unserer Polychromlösung sofort durch ihre schöne Kernstruktur auffielen, bei der Färbung nach Giemsa oder sogar nach Pappenheim (May-Giemsa) eine undeutliche Kernstruktur bekommen, weshalb man sie für Myeloblasten halten kann. Nur auf diese Weise könnte das merkwürdige Faktum erklärt werden, daß, obwohl die Myelogonie keinen seltenen Blutbefund darstellt, sie bis jetzt unerkannt geblieben ist.

wir zum Ergebnis kommen, daß beide Zellen hier wie dort ganz gleich aussehen. Wenn schon dieser einzige Umstand dafür zu sprechen scheint, daß die Hodarasche Pseudoplasmazelle mit unserer Myelogonie übereinstimmt, so stützt diese Annahme noch die Tatsache, daß die Hodarasche Zelle ebenfalls, wie die Myelogonie, bei der Leukämie vorkommt, und daß sie sich meistens extrafollikulär (Hertz) findet, also eine myeloische Zelle ist. Der geringe Unterschied, der zwischen den bisherigen Befunden und den unsrigen besteht, liegt erstens im Fehlen von Granulis im Protoplasma der Pseudoplasmazellen, was, wie wir hoffen, durch weitere Untersuchungen behoben werden könnte, und zweitens im Vorkommen dieser Zellen auch in der normalen Milz, was aber, wie wir das schon früher betont hatten, auch für die Myelogonie nicht ganz ausgeschlossen zu sein scheint.

Da die Hodarasche Zelle mit der Plasmazelle vielfach identifiziert oder in enge Beziehung gebracht wird, so muß auch diese Zelle in den Kreis unserer Betrachtungen herangezogen werden. Überhaupt ist die Lehre von der Plasmazelle, obwohl sie eine fast unübersehbare Literatur zutage gefördert hat, als eine noch nicht vollständig abgeschlossene zu betrachten. Zwar ist die Mehrzahl der Autoren darin einig, daß die typische Marschalkosche Plasmazelle morphologisch als lymphozytäre Zelle zu gelten hat, auf der anderen Seite aber wird die Herkunft dieser Zellen (hämatogen, histiogen) verschiedenartig erklärt. Besonders dürfen uns die Meinungen derjenigen Forscher interessieren, die diese Zellen von perivaskulären, adventitiellen Lymphozyten ableiten (Marchand, Pappenheim, Downey) und ihren z. T. myeloischen Charakter betonen. Pappenheim z. B. (18) ist der Ansicht, daß diese Zellen aus Gefäßwandzellen direkt oder durch Vermittlung einer lymphozytiformen Rundzelle (histiogener Lymphozyt) entstehen, wobei Marschalkosche oder Schriddesche Plasmazellen entstehen. Die ersteren faßt Pappenheim als myeloische Zellen und zwar deshalb, weil aus ihnen die plasmazellulären Myelome entstehen, weil sie in den lymphatischen Organen nicht in den Follikeln, sondern nur im interfollikulären Gewebe, also dort, wo gewöhnlich auch die myeloische Wucherung sich etabliert, auftreten, und weil sie zu Megakaryozyten heranwachsen. Was die lymphoblastischen Plasmazellen Schriddes betrifft, so identifiziert er sie mit den Plasmazellen von Hodara und faßt diese beiden als Pseudoplasmazellen auf, während Marchand (4) sie direkt als Plasmazellen auffaßt.

Die Auffassung Pappenheims von dem teilweise myeloiden Charakter der Plasmazellen bekommt durch die Beobachtungen von Ghon und Roman eine wichtige Stütze. Diese Autoren fanden in zwei Fällen sehr ausgedehnte plasmazelluläre Wucherungen, die ganz den histologischen Typ der myeloiden Wucherung aufwiesen. Im Gegensatz zu

diesem Befunde bestanden die pathologischen Wucherungen zum großen Teil aus typischen Plasmazellen mit Radkern, die man wegen der Beschaffenheit des letzteren als lymphozytäre Zellen aufzufassen gewohnt ist, während im Blute wieder die Mehrzahl der Leukozytenformen myeloisch war, und zwar waren es durchwegs die Reizungszellen von Türk.

Dieser Befund brachte Ghon und Roman in Verlegenheit, weshalb sie die Klärung dises Gegensatzes unterließen.

Es scheint uns aber, daß man denselben nicht nur auf Grund der Suppositionen von Pappenheim, sondern auch durch den Vergleich obiger Befunde mit unseren Befunden aufklären könnte. Es fällt nämlich bei den Aufzeichnungen der Befunde von Ghon und Roman eine Tatsache auf, und zwar das massenhafte Auftreten in den Wucherungen von typischen Polykaryozyten und sogar Megakaryozyten[1]). Schon dieser Befund allein müßte für den myeloischen Charakter der Wucherung sprechen, dazu trugen nicht sämtliche Plasmazellen einen Radkern, vielmehr war er oft kompakt oder chromatinarm, also morphologisch nicht immer lymphozytär.

Alle diese Umstände müssen zur Annahme führen, daß sämtliche diese Plasmazellen in Übereinstimmung mit Pappenheim myeloischer Herkunft waren.

Da aber diese Zellen mit den Hodaraschen Plasmazellen eng verwandt sind und sogar, wie Hertz annimmt, ineinander übergehen können, da wir nun die Hodaraschen Zellen für Myelogonien halten, so müssen wir zum Schluß kommen, daß auch die Plasmazellen von Marschalko mit der Myelogonie eng verwandt sind. In welcher Beziehung sie zu ihnen stehen, ob sie schon von vornherein als solche aufzufassen sind, oder ob sie ein gewisses Entwicklungsstadium derselben darstellen, können wir nicht entscheiden — das muß Sache weiterer Forschung bleiben.

Wie schwer überhaupt der Befund von Plasmazellen zu beurteilen ist, zeigt der Fall von plasmazellulärer Pseudoleukämie von Foà und Micheli, den Schridde (6) als eine Myeloblastenwucherung auffaßt, und auch der Fall von Aschoff (2).

Schon diese Meinungsdifferenzen zeigen am deutlichsten, wie wenig durchgreifend die Unterschiede zwischen Parenchymzellen sich gestalten und wie schwer der Artcharakter der Plasmazellen sich beurteilen läßt. Es müssen deshalb unsere Feststellungen in bezug auf die Identität unserer Parenchymmyelogonie mit den oben angeführten Zellen noch durch weitere Forschungen mit verbesserten Methoden auf ihre Richtigkeit hin geprüft werden.

---

[1]) Diese Zellen fand u. a. auch Versé in seinen Plasmozytomfällen.

Ist der myeloische Charakter der Plasmazellen z. T. noch strittig, so steht es ganz anders mit den Türkschen Reizungszellen, die doch von sämtlichen Forschern als myeloische Blutzellen aufgefaßt werden.

So hält diese Zellen Naegeli für pathologische Myeloblasten, Pappenheim für Myeloblasten im Reizungszustande, letzterer faßt sie als Plasmazellen des gereizten Parenchyms auf. Schon die angeführte Beobachtung von Ghon und Roman muß zur Annahme führen, daß diese Zellen doch mit der Myelogonie eng verwandt sind. Aber auch die morphologischen Merkmale dieser beiden Zellen weisen mehrere gemeinsame Charaktereigenschaften auf. Gehören doch beide Zellen zu den größten Blutzellen, haben doch beide einen großen, runden, zentral gelegenen, sehr dunkel färbbaren Kern und ein gut entwickeltes, stark basophiles Protoplasma. Zwar wird der Kern der Reizungszellen als ein Myeloblastenkern aufgefaßt, es entspricht das aber dem tatsächlichen Charakter desselben nicht immer, besonders dann, wenn er eine verschwommene Struktur hat — er ist dann einem etwas verdichteten Myelogonienkern nicht unähnlich. Diese Ähnlichkeit ist besonders auffallend, wenn man z. B. die entsprechenden Zellen, die Pappenheim in seinem Atlas (Prototyp 53, Nr. 1, 7, 11, 13) abbildet, mit unserer Myelogonie vergleicht — das sind schon zwei ganz identische Blutzellen[1]).

Es unterliegt keinem Zweifel, daß der Kern der Reizungszellen manchmal wie ein Myeloblastenkern aussieht, auch kommen solche Zellen vor, die sogar fast einen Myelozytenkern aufweisen.

Diese Erscheinung, die nur in pathologischen Fällen vorkommt, scheint dafür zu sprechen, daß der Myelogoniekern pathologisch sich früher als das Protoplasma differenzieren kann, es entstehen dann Myelogonien mit sozusagen Myeloblasten- oder Leukoblastenkernen. Die typische aber Reizungszelle muß immer als eine Myelogonie mit einem etwas verdichteten Kern aufgefaßt werden.

Es muß deshalb diese Zellart, die bis jetzt noch keine bestimmte Stellung im Leukozytensystem hatte, mit einem ihr entsprechenden Namen belegt werden, und zwar muß man sie einfach Myelogonie nennen. Für diese Auffassung spricht auch der Umstand, daß diese Zelle überall im Blute dort erscheint, wo andere unreife, myeloische Zellen vorkommen, und zwar bei der Leukozytose und besonders bei der akuten Leukämie.

---

[1]) Es sprechen mehrere Umstände dafür, daß auch die von Pappenheim auf derselben Tafel abgebildeten lymphozytären Reizungszellen (Prototyp 54) ebenfalls als große und kleine Myelogonien mit stark pyknotischen Kernen aufgefaßt werden könnten. Diese Vermutung muß aber noch durch weitere Untersuchungen bestätigt werden.

Auf diese Weise erscheint die von uns bei der Leukämie bemerkte Inkongruenz der Parenchymbefunde mit dem Blutbefunde als eine zum Teil nur scheinbare, entspricht doch der konstanten Wucherung der Myelogonie im Parenchym die große Zahl der Reizungszellen im Blute vollständig.

Es müssen hier noch zwei Autoren berücksichtigt werden, die augenscheinlich die Myelogonie im pathologisch veränderten Parenchym gesehen hatten, und denen ihr von anderen Knochenmarkszellen abweichendes Verhalten aufgefallen war, die aber diesen Befund ganz anders gedeutet hatten.

Der erste, der sehr wahrscheinlich die Myelogonie im Parenchym gesehen und sogar abgebildet hat, war Helly (3), er hat sie aber als Erythrogonie aufgefaßt. In dieser Auffassung lag ein wahrer Kern und es ist deshalb sehr bedauerlich, daß die Arbeit Hellys fast gar keine Aufmerksamkeit auf sich gerichtet hat. Bei Helly hat die Erythrogonie ganz dieselbe nesterartige verklebte Lage, fast ganz dieselbe Beschaffenheit wie unsere Myelogonie, auch wird sie in ganz denselben Zuständen, wie diese, angetroffen. Helly geht aber in mancher Beziehung noch weiter als wir, indem er fast den ganzen Bestand des Parenchyms an Myeloblasten in seine Erythrogonie auflöst, während wir nur einen Teil dieser Zellen, der sich deutlich von den ersteren unterscheidet, als Myelogonien betrachten. Auf der anderen Seite aber beschreibt Helly seine Erythrogonien mit ganz denselben Worten, mit welchen Schridde seine Myeloblasten beschreibt. Ein Blick aber auf die Abbildung von Helly (Fig. 3) genügt, um sich zu überzeugen, daß seine Erythrogonie eher unserer Myelogonie, als einem Myeloblasten ähnlich ist.

Als eine weitere Übereinstimmung in unseren Befunden möchten wir die manchmal auftretende Abweichung in der Form und in der Größe der Erythrogonie und das gleichzeitige Vorhandensein von Erythroblasten und das Fehlen in den Nestern von granulierten Zellen hervorheben.

Wie das alles zu deuten ist, haben wir schon früher auseinandergesetzt, unsere Erklärung deckt sich auch zum Teil nur mit der Erklärung Hellys, da wir doch die Myelogonie zugleich auch noch als eine Erythrogonie auffassen. In einer wichtigen Beziehung aber unterscheiden sich unsere Befunde von den Befunden Hellys. Letzterer leugnet überhaupt das Vorkommen von Myeloblasten in den Erythrogoniennestern, während wir solche sehr oft in den Myelogoniennestern gesehen haben. Wir haben keinen Grund, an der Richtigkeit der Beobachtungen von Helly zu zweifeln. Die Auffassung aber, die Helly in bezug auf die Myeloblasten vertritt (Ausbleiben der vollständigen Protoplasmadifferenzierung), spricht dafür, daß er diese ungranulierten Zellen doch gesehen hat.

Ganz dieselben Zellen, wie Helly, scheint Rautmann bei einer pathologischen Form, die Schridde als angeborene Wassersucht beschrieben hat, gesehen zu haben; er bezeichnet sie ebenso wie Helly als Vorstufe von Erythroblasten, nennt sie aber vorläufig „große lymphoide Zellen". Er will sie deshalb nicht als Myeloblasten auffassen, da er, ebenso wie Helly, neben ihnen keine Myelozyten, sondern nur Erythroblasten in großer Zahl gesehen hat. Die betreffende Zelle beschreibt er folgendermaßen: „. . . große, rundkernige Zellen, welche bei Giemsafärbung einen basophilen mehr oder weniger homogenen Protoplasmaleib zeigen; mit Methylgrünpyronin färbt sich dieser rot, mit Eosin-Triazid bräunlich. Der Kern dieser Zellen, welcher dem Protoplasma unmittelbar anliegt, besitzt ein zierlich netzförmiges Chromatingerüst, das sich in der zarten, aber deutlichen Kernmembran meist zu kleinen Knoten verdichtet. Die Zahl der Kernkörperchen schwankt, einige Zellen enthalten nur eine, andere deren zwei bis drei und mehr. Bei Azur II-Eosinfärbung ist das Kerngerüst meist stärker basophil als das Protoplasma, Eosin-Triazid gibt ihm einen bräunlich-grünlichen Farbenton" (im Original nicht gesperrt). In manchen Organen (Nieren, Leber) fand er, ebenso wie wir, Zwischenformen von jugendlichen Bindegewebszellen zu basophilen, langgestreckten, ovalkernigen und von diesen zu kleineren und größeren lymphoiden Zelltypen.

Obwohl R. zugibt, daß diese großen Zellen im allgemeinen vollkommen mit den Myeloblasten Naegelis übereinstimmen, hält er sich doch aus dem oben angegebenen Grunde nicht für berechtigt, diese Zellen als solche zu bezeichnen. Im Gegensatz zu Helly, der immer in der Nähe dieser Zellherde Zeichen seiner anämischen Degeneration finden konnte, sah R. fast keine Degeneration der Erythrozyten, weshalb er diese Wucherung als eine pathologische Wucherung des erythroblastischen Systems auffaßt.

Es scheint, daß diese Zellen mit unseren Myelogonien identisch sind, dafür spricht besonders das von Rautmann bemerkte Verhalten des Kerns und besonders noch der unserem analoge Befund von Übergangsformen von Bindegewebszellen zu den großen Zellen. Leider hat Rautmann das Blut nicht untersuchen können, so daß ein Vergleich dieser großen Zellen mit den Blutzellen ausbleibt.

Es scheint mit diesen zwei Arbeiten die ganze Literatur der Myelogoniepathologie erschöpft zu sein[1]). Anders steht es mit den Verhältnissen beim Fötus, mit der fötalen Histogenese des Blutes, zu der wir jetzt übergehen.

---

[1]) Schon nach Abfassung des Manuskriptes erschien die Arbeit von Kurt Nicol: Wucherung myeloblastenähnlicher Elemente (diffuse Myeloblastose?) in den retroperitonealen Lymphdrüsen in einem Fall von perniziöser

XIII. Die fötale Histogenese des Blutes.

Es war von vornherein zu hoffen, daß die Myelogonie — eine Zelle, die als Mutterzelle der Leukozyten und der Erythrozyten gilt und die unter pathologischen Verhältnissen auftritt, — auch in ihrer normalen Ursprungsquelle, am ersten Entstehungsorte der Blutzellen sich finden müsse und deshalb dort am ehesten zu identifizieren wäre. In solchem Fall müßten diese beiden Zellen — die pathologische und die fötale — in bezug auf ihre Morphologie, Entwicklung, Differenzierung und Funktion bis zu einem gewissen Grade übereinstimmen. Wir sagen: bis zu einem gewissen Grade, da doch pathologisch auftretende Zellen nicht immer identisch mit normalen und fötalen zu sein brauchen.

In der Tat finden wir bei manchen Embryologen übereinstimmend eine Zelle genannt, die morphologisch in mehreren Details mit unserer Myelogonie zu übereinstimmen scheint. Diese Zelle wird aber verschieden beschrieben und aufgefaßt, und auch über ihre weitere Differenzierung und Entwicklung herrschen so differierende Ansichten, daß es nötig erscheint, diese Ansichten unter besonderer Berücksichtigung unserer Myelogonie einer Analyse zu unterwerfen. Wir werden hier nur diejenigen Arbeiten bevorzugen, die mit modernen Untersuchungsmethoden ausgeführt wurden, die älteren aber nur insofern, als sie für unsere Auffassung von Bedeutung sind.

Sämtliche Forscher lassen die Blutzellen übereinstimmend aus dem Mesenchym, und zwar aus dem Gefäßnetz der Area vasculosa des Dottersacks entstehen. Die Mehrzahl derselben behauptet, daß die ersten dort entstehenden Zellen rote hämoglobinhaltige Blutzellen, also Erythroblasten seien. Nur Schmidt, Bryce, Pappenheim, Minot, Jordan, Marchand (4), z. T. auch Askanazy (5), Dantschakoff und Maximow machen hiervon eine Ausnahme. Pappenheim läßt die hämoglobinführenden Erythroblasten, obwohl sie seiner Meinung nach eher auftreten, als die eigentlichen Leukozyten, aus einer

---

Anämie (Deutsch. Archiv f. klin. Med., Bd. 111, 1913). Die von N. beschriebenen und abgebildeten Zellen, welche der Verfasser, ebenfalls wie ein von ihm nicht genannter Hämatologe, geneigt ist z. T. als Vorstufen von Myeloblasten aufzufassen, sind augenscheinlich unsere Myelogonien, die aber viel zu blaß abgebildet oder gefärbt sind.

Ob die neuerdings von Marchand (4) bei Kala-Azar in den blutbildenden Organen vorgefundenen „stark basophilen rundlichen und eckigen größeren Zellen (sog. große Lymphozyten, oft Plasmazellen ähnlich)" mit unseren Myelogonien übereinstimmen, muß dahingestellt bleiben.

Auch die von Sternberg (3) in einem Falle von Myeloblasten-Pseudoleukämie im Parenchym gefundenen großen ein- und mehrkernigen, dunkelkernigen Zellen scheinen unseren Myelogonien nicht unähnlich zu sein.

hämoglobinfreien, farblosen, endotheloiden oder großlymphozytoiden (lymphoiden) Mutterzelle des Mesenchyms entstehen. Dantschakoff (Hühnchen) nennt die ersten auftretenden Zellen „primitive Blutzellen". Dasselbe tut auch Maximow, der auch deshalb sie nicht als Erythroblasten bezeichnt, da sie sich in der Folge nicht sämtlich in Erythrozyten verwandeln. Ähnlich äußern sich auch Jordan und Flippin, Weidenreich (2), Fischer.

Die „primitiven Blutzellen" beschreibt Maximow (9) folgendermaßen: „Es sind regelmäßig kugelförmige, glatt konturierte Zellen von etwa 10—11 μ im Durchmesser. Der Kern ist groß und nimmt den größten Teil des Zellkörpers ein, so daß das Protoplasma nur einen schmalen Saum bildet. Er ist ebenfalls kugelig oder an der einen Seite leicht eingebuchtet. In seinem Innern sieht man feinste, im Liningerüst verteilte, blasse Chromatinkörperchen und einen oder mehrere sehr große und deutliche Nukleolen, die sich mit Eosin-Azur oder nach Dominici rötlich färben. Das Protoplasma hat eine äußerst feine und dichte retikuläre Struktur und ist ziemlich stark basophil. Es enthält fast stets feinste, helle, runde Vakuolen, welche einzeln oder in kleinen Gruppen liegen. Der Kern hat meistens eine etwas exzentrische Lage."

Diese primitiven, hämoglobinlosen Blutzellen unterliegen nun, außer einer weiteren Differenzierung, folgender Metamorphose, auf die wir besonders aufmerksam machen: „sie vergrößern sich stark und nehmen Riesenformen an, indem in ihnen der Kern die Amitose durchmacht — es entstehen dann zwei-, drei- und mehrkernige Zellen, in denen die Kerne die Peripherie der Zelle einnehmen, oder man findet mehrpolige Mitosen, die sogar manchmal zu richtiger, mehrfacher Protoplasmazerschnürung führen können. Diese Metamorphose ist längst bekannt. Diese Zellen sind auch im zirkulierenden Blute des Embryo zu finden".

Die weitere Entwicklung der primitiven Blutzelle ist folgende. Ein Teil derselben geht in hämoglobinhaltige Zellen über, wobei der Kern relativ kleiner wird, er bleibt aber kugelförmig oder höchstens oval, es erscheinen im zierlichen Liningerüst deutliche, kleine, eckige, ziemlich regelmäßig verteilte Chromatinteilchen und ein oder mehrere große echte Nukleolen, das Protoplasma wird homogen, erscheint am frischen und ungefärbten Präparat leicht gelblich, an Zenker-Formol fixierten und nach Dominici gefärbten Präparaten erhält es einen violetten oder rötlichen Ton. Diese Zellen nennt Maximow „primitive Erythroblasten", sie haben beim Säugetier keine Beziehung zu den später erscheinenden Megaloblasten. Nur beim Hühnchen gehen diese primitiven Erythroblasten in die definitiven Megaloblasten über (Dantschakoff).

Ein anderer Teil der primitiven Blutzellen bleibt hämoglobinlos und geht in farblose Blutzellen über, in die ersten Leukozyten des Embryo, wobei die Zellen sich morphologisch sehr wenig von den primitiven Zellen unterscheiden — nur die Basophilie des Protoplasmas steigert sich bedeutend, das letztere zeigt Pseudopodien (beim Hühnerembryo sind nach Dantschakoff diese Zellen morphologisch sogar mit den primitiven Blutzellen identisch, so daß hier die Leukozyten früher entstehen als die Erythrozyten).

Diese Zellen, die nach Maximow mit den „großen Lymphozyten" morphologisch übereinstimmen, bezeichnet er einfach als „Lymphozyten". Diese Zellen zeigen auch Neigung zu Riesenwuchs, es entstehen aus ihnen Megakaryozyten.

Aus den großen basophilen Lymphozyten entstehen die sog. definitiven polychromatophilen Erythroblasten oder Megaloblasten mit gröberen und intensiv sich färbbaren Chromatinteilchen und etwas kleineren deutlichen Kernkörperchen; diese Zellen bekommen immer mehr Hämoglobin, verlieren den Nukleolus und gehen durch Wucherung in die Normoblasten über. Auf der anderen Seite aber entwickeln sich aus den großen Lymphozyten spezialgranulierte Zellen.

Auch in der Leber entstehen nach Maximow aus mesenchymatischen Elementen, die zwischen dem Gefäßendothel und den Leberzellen sich befinden, zum Teil aber auch aus Endothelien, große Lymphozyten, die die gemeinsame Stammform der Blutzellen darstellen; aus ihnen entstehen hier ebenfalls, wie im Mesenchym, Megaloblasten, Riesenzellen und gekörnte Leukozyten.

Wenn wir jetzt die Struktur der primitiven Blutzelle und des großen Lymphozyten Maximows mit der unserer Myelogonie vergleichen, so sehen wir, insofern es erlaubt ist, fötale Zellen mit postfötalen, die dazu noch different fixiert und gefärbt sind, zu vergleichen, daß diese beiden Zellen sehr ähnlich aussehen; diese Ähnlichkeit wird noch größer, wenn wir die schönen Abbildungen Maximows (Fig. II bis IV) mit der unsrigen (Taf. X, Fig. *B*, *C*, *D*) vergleichen[1]).

Freilich wird beim Vergleich unserer Blutzellen mit diesen Abbildungen gewiß ein Unterschied in der allgemeinen Beschaffenheit

[1]) Wir konnten dank der Liebenswürdigkeit von Prof. Maximow seine diesbezüglichen prachtvollen Präparate durchsehen und können versichern, daß seine Abbildungen Punkt für Punkt mit denselben übereinstimmen. Wir benutzen hier nochmals die Gelegenheit, Prof. Maximow für Bereitwilligkeit, mit der er uns seine Präparate zur Verfügung gestellt hat, unseren herzlichsten Dank abzustatten.

des Kerns auffallen, der bei uns in Form eines deutlichen, dickbalkigen Netzes, bei Maximow aber als ein zierliches Liningerüst mit feinen Chromatinpartikeln erscheint; diese Unterschiede dürfen aber nicht maßgebend sein, wissen wir doch, daß z. B. der Myeloblastenkern im Blute ganz anders als im Gewebe aussieht. Dabei sind die Präparate Maximows nach der Methode von Dominici gefärbt, die die Kernstruktur nicht so schön wie die Giemsafärbung herausbringt. Ziehen wir aber zu diesem Vergleich unsere Myelogonie aus feuchtfixierten Knochenmarksausstrichen heran, dann erscheint die Ähnlichkeit bedeutend größer.

Dieselbe Übereistimmung, sogar Identität, scheint zwischen den Megaloblasten von Maximow (Fig. IV, *M* 1b″) und unseren primären Megaloblasten (Taf. I, *P M B*) zu bestehen.

Was den großen Lymphozyten von Maximow betrifft, so identifiziert er ihn selbst funktionell mit dem Lymphoidozyten Pappenheims, der ihn wieder morphologisch mit dem Myeloblast von Naegeli und Schridde identifiziert (in der Abbildung aber stimmt ersterer mit dem letzteren nicht ganz überein).

Auf der anderen Seite aber muß der hier von Maximow aufgestellte Begriff — Lymphozyt — nicht im üblichen Sinne aufgefaßt werden. Für Maximow gilt jede einkernige, granulalose, weiße Blutzelle als Lymphozyt. Wer aber diese Auffassung nicht teilt — in dieser Beziehung scheint Maximow eine isolierte Stellung einzunehmen — wird diesen Begriff in mehrere morphologische Typen zerlegen müssen. Nach unserem Dafürhalten ist die embryonale primitive Blutzelle und die ersten aus ihr hervorgehenden embryonalen Lymphozyten Maximows morphologisch und funktionell mit unserer Myelogonie identisch.

Auf diese Weise können wir, unter Berücksichtigung obiger Tatsachen, uns das Schema von Maximow (und von Dantschakoff), ohne die primitiven Erythroblasten, die für uns gleichgültig sind, folgendermaßen aufzeichnen, wobei wir unter den originellen Zellnamen unsere Nomenklatur in Klammern anbringen.

Maximow:

Primitive Blutzelle (Myelogonie) — Lymphozyt (Myelogonie) → Megakaryozyt.
Lymphozyt (Myelogonie) → Lymphozyt = Stammzelle der Leukozyten (Myeloblast)
Lymphozyt (Myelogonie) → Megaloblast mit Nukleolen (Primärer Megaloblast) — Megaloblast ohne Nukleolen (Megaloblast) — Normoblast.

Dantschakoff:

Primitive Blutzelle (Myelogonie) → Lymphozyt = Stammzelle der Leukozyten (Myeloblast)
Primitive Blutzelle (Myelogonie) → Megaloblast mit Nukleolen (Primärer Megaloblast) — Megaloblast ohne Nukleolen (Megaloblast) — Normoblast.
Primitive Blutzelle (Myelogonie) | Megakaryozyt

Der Unterschied, der zwischen diesen beiden Schemen zu bestehen scheint (bei Dantschakoff das Fehlen des zweiten Stadiums von Maximow), ist kein prinzipieller, gibt doch Maximow selbst zu (S. 548), daß die Abgrenzung der primitiven Blutzellen von den Lymphozyten überhaupt etwas künstlich, besonders bei den Vögeln sei. Es ist deshalb auch die Kritik, die Türk (2) an der Existenz dieser Zellen übt, obwohl ich mich mit ihm in allen anderen Punkten in voller Übereinstimmung befinde, gegenstandslos.

Was das Verhältnis der primären Blutzelle und der Lymphozyten zu den Megakaryozyten betrifft, so sehen wir, daß Maximow ebenso wie Dantschakoff letztere aus ersteren entstehen läßt, während die etwas weiter differenzierten Lymphozyten, die als die unmittelbaren Vorstufen von Granulozyten nach Maximow und Dantschakoff gelten (Nägelis Myeloblasten), nie zu Megakaryozyten heranwachsen. Es stimmen also auch hier die Befunde dieser Forscher mit den unsrigen überein, haben wir doch keine Zeichen dafür gefunden, die für den Übergang der Myeloblasten in Megakaryozyten sprechen könnten.

Bei dieser Gelegenheit möchten wir noch auf einen Umstand hinweisen, der für die Identität unserer Myelogonie mit der primitiven Blutzelle zu sprechen scheint. Bei Dantsckakoff nämlich finden wir den Befund von primitiven Blutzellen, die zu synzytialen Gruppen vereinigt sind, verzeichnet, der, der Abbildung nach (Taf. 27—28, Fig. 5 Blins), vollständig mit dem entsprechenden Bilde auf unsrer Taf. VII *M'*, rechts unten übereinzustimmen scheint. Dantschakoff betrachtet diesen Fund als letzte Reste von Blutinseln. Diese Tatsache, auf unsere Befunde übertragen, scheint dafür zu sprechen, daß unsere dunkelkernigen Myelogoniennester nicht als Resultat des Zusammenfließens von Myelogonien zu Polykaryozyten oder zu Megakaryozyten aufzufassen seien, sondern daß sich umgekehrt aus diesen Nestern die einzelnen Myelogonien losreißen und zu größeren Exemplaren heranwachsen.

In einer Beziehung stimmen die eben angeführten Befunde mit den unserigen nicht überein, und zwar in bezug auf die Granulation. In den Arbeiten von Maximow und Dantschakoff findet sich keine Angabe über die Existenz von azurophilen Granula in der primären Blutzelle, im Lymphozyt oder in dem Megakaryozyt. Es ist möglich, daß diese Granula in embryonalen Stadien beim Kaninchen und besonders beim Hühnchen in den genannten Zellen sich nicht ausbilden (oder durch die Methode von Dominici nicht dargestellt werden können), was aber in Anbetracht der Befunde von Helber, der schon bei sehr jungen Embryonen Blutplättchen im Blute gefunden hat, zu bezweifeln sei.

Es muß deshalb diese Frage einer erneuten Prüfung unterworfen werden.

Somit stellen die Befunde von Maximow und Dantschakoff, die am fötalen Material erhoben wurden, eine Bestätigung unserer am pathologischen und postfötalen Material gewonnenen Ergebnisse dar. Dasselbe gilt auch für die Befunde und für die Abbildungen von Jordan und Flippin.

Auf ganz andere Weise lassen die ersten Blutzellen beim Embryo (Mensch) Schridde (3) und seine Schüler Swart und Lobenhoffer entstehen. Schridde bezeichnet die ersten im Dottersacke auftauchenden Zellen, im Gegensatz zu Maximow, als primäre Erythroblasten, die den Megaloblasten entsprechen sollen. Sie spielen aber eine temporäre Rolle, wie die primitiven Erythroblasten Maximows, da sie mit der Zeit verschwinden. Leukozytäre Zellen hat Schridde dabei nicht gesehen — er erklärt somit die primitiven Blutzellen Maximows für Erythroblasten. Die weitere wichtigste Phase der Blutbildung beginnt in der Leber, wo außerhalb der Gefäße, vermutlich aus einer gemeinsamen Gefäßwandzelle gleichzeitig Myeloblasten, Erythroblasten und Riesenzellen entstehen.

Das Schema der Entstehung der Myeloidzellen von Schridde gestaltet sich folgendermaßen:

Erythroblast
Gefäßwandzelle < Myeloblast (Stammzelle der granulierten Leukozyten).
Megakaryozyt

Schieben wir nach der hypothetischen Gefäßwandzelle Schriddes unsere Myelogonie ein, dann erscheint das Schema von Schridde mit dem unsrigen identisch.

Was den Unterschied zwischen dem Schema von Schridde und dem von Maximow ev. Dantschakoff betrifft, so liegt er, von anderen Details, die uns jetzt nicht interessieren, abgesehen, in der Auffassung der primären Zelle, aus der die myeloischen Zellen sich entwickeln, und in der Deutung der primären Blutzelle, die Schridde als hämoglobinhaltig auffaßt. Unsere Befunde sprechen aber mehr zugunsten der Auffassung ven Maximow und Dantschakoff, als für die Zellgenese von Schridde, und zwar in dem Sinne, daß die Vorstufe der myeloischen Zellen eine gut ausgebildete, deutliche Charaktereigenschaften tragende leukozytäre Blutzelle sei.

Naegeli (3), der die embryonale Zellgenese mit modernen Methoden studiert hat, läßt die ersten Erythroblasten intrakapillär und die ersten Leukozyten — die Myeloblasten — extrakapillär entstehen. Naegeli geht bei der Entscheidung des Charakters der Zelle, aus welcher Erythroblasten und Myeloblasten entstehen, sehr vorsichtig und unbestimmt vor, er sagt jedenfalls, daß die Bildungszellen mit den Leu-

kozyten nichts zu tun haben, so daß der Vergleich seiner Auffassung der ersten Zellgenese mit der anderer Forscher unterbleiben muß.

Was die weiteren Entwicklungsstadien betrifft, so stimmt die Auffassung Naegelis im allgemeinen mit der von Schridde überein, sie unterscheidet sich nur in bezug auf die Morphologie der Erythroblasten, die Naegeli für ähnlich den Normoblasten hält. Diese Auffassungen stimmen keineswegs mit den Befunden von Maximow und den unserigen überein, die als erste Erythroblastenform eine hämoglobinhaltige Zelle mit einem nukleolenhaltigen Kern, der mehr der primitiven Zelle, als dem Megaloblasten sich nähert, ergeben haben.

Sämtliche diese Theorien der Blutzellgenese hat Türk (2) einer sehr genauen und klar abgefaßten Analyse unterworfen, die ihn zu einer Auffassung führte, die der aus unseren Befunden ausgebildeten ganz konform ist. Türk kommt ebenso wie wir, ohne selbst embryologische Untersuchungen vorzunehmen, zu Ergebnissen, die sich vollständig mit den unsrigen decken, und die wir in folgendem fast wörtlich zitieren werden.

Es unterliegt nach Türk heute keinem Zweifel mehr, daß alle zelligen Elemente des Blutes eine gemeinsame Stammzelle haben, die allerdings noch nicht als Blutzelle bezeichnet werden kann. Das ist eine jugendliche Zelle des embryonalen Mesenchyms, aus der die Anlagen des Blutgefäßsystems und in innigem Zusammenhang mit diesen die Zellen des myeloiden Gewebes: die Erythroblasten, Myeloblasten und Megakaryozyten entstehen. (Die primären Erythroblasten lassen wir hier außer acht, da sie als temporäre und zur weiteren Differenzierung unfähige Elemente belanglos sind.) Was diese myeloischen Gewebszellen betrifft, so entstehen sie meistens in der Leber aus Gefäßwandzellen oder extravaskulär aus mesenchymatischen Elementen (für Türk ist das prinzipiell gleichgültig). Was die definitiven Erythroblasten betrifft, so nimmt er hier mit Maximow eine Differenzierungsreihe an, deren tiefst stehendes Glied der Megaloblast ist, der morphologisch dem primären Erythroblasten entspricht, während das Endglied als Normoblast sich vorstellt.

Sämtliche myeloischen Zellen aber läßt Türk im Gegensatz zu Schridde und Naegeli nicht direkt aus den Zellen des Mesenchyms (Endothel oder Gefäßwandzelle) entstehen, sondern er findet das Bedürfnis, hier eine intermediäre Mutterzelle anzunehmen, aus der erst diese Zellen entstehen, also ganz so, wie es Maximow und Dantschakoff tun (primäre Blutzelle oder Lymphozyt), und was ebenfalls ganz unseren Befunden entspricht. Diese intermediäre Zelle nennt Türk, ebenso wie wir, Myelogonie, obwohl nach ihm diese Zelle richtiger den Namen „Myeloblast“ verdient, während er für den Myeloblasten die Bezeichnung „Leukoblast“ vorschlägt. Wir

geben in dieser Beziehung Türk ganz recht; da aber mit gut eingebürgerten Namen, obwohl sie diese nicht verdienen, schwer zu kämpfen ist (die Geschichte von den Übergangszellen und von der Pseudoleukämie gibt das beste Zeugnis dafür), da anderseits die Frage von der Abstammung der Lymphozyten noch nicht endgültig gelöst zu sein scheint, und da endlich der Name Leukoblast von Pappenheim in ganz anderem Sinne gebraucht wird, so dünkt es uns, daß der Name „Myeloblast" für die Mutterzelle der Knochenmarksleukozyten vorläufig in dem alten Sinne noch zu behalten sei.

Was die Frage der leukozytären Natur der primitiven Blutzellen von Maximow betrifft, die für uns sehr wichtig ist, so läßt es Türk noch offen, ob diese Zelle zum Teil dauernd hämoglobinfrei bleibt und ob sie mit der Myelogonie morphologisch übereinstimmt; und das ist ganz verständlich, denn diese Zelle konnte Türk nicht sehen, vielmehr hat er sie aus verschiedenen, von anderen und besonders von Maximow festgestellten, Tatsachen subjektiv abstrahiert. Diese seine Myelogonie hat sich eben in unserer Myelogonie inkorporiert, die somit das Türksche Schema zu vervollständigen bestimmt ist.

Auf ähnlichen Prämissen fußend, baut Pappenheim (17) sein Schema der Genese der Blutzellen. Pappenheim nimmt auch an, daß die myeloiden und überhaupt farblosen Zellen mit Einschluß der Erythroblasten und Megakaryozyten aus einer gemeinsamen Mutterzelle sich entwickeln, also auch einer Art von Myelogonie, die aber morphologisch mit dem Myeloblasten Naegelis und auch mit Saxers primärer Wanderzelle identisch sei und aus Gefäßwandzellen hervorgehen soll. Diese Zelle nennt er Urlymphozyt, Urlymphoidzelle, Großlymphozyt, Lymphoidozyt, Hämatogonie. Dieser Lymphoidozyt kann sich in zwei Richtungen differenzieren: erstens entsteht aus ihm der Erythroblast — die Mutterzelle der Erythrozyten — und der Leukoblast — die Mutterzelle der Granulozyten —, also es entstehen hier myeloische Zellen und zweitens entsteht aus ihm der Makrolymphozyt, der aber in unseren Ausführungen außer Betracht kommt.

Pappenheims Schema der myeloischen Zellen ist also folgendes (der Einfachheit halber führen wir hier nicht sämtliche Zellen und zum Teil in der alten Nomenklatur an):

```
                                    Lymphoider Erythroblast—polychromatischer
                                   /   Erythroblast—orthochromatischer Erythro-
                                  /    blast.
Gefäßwandzelle—Lymphoidozyt <— Megakaryozyt.
                    |            \ Leukoblast—Myelozyt
                Lymphozyt
```

Als Erläuterung dazu müssen wir beifügen, daß der lymphoide Erythroblast, den Pappenheim mit der Erythrogonie von Helly

identifiziert (was eigentlich nicht den Tatsachen entspricht), ein Lymphoidozyt ist, der einen Radkern, einen Erythroblastenkern mit Nukleolen besitzt. Solche Erythroblasten hat Pappenheim in einem Fall von myeloischer Leukämie gesehen und abgebildet.

Hier besteht zwischen unserer (und auch Maximows) Auffassung und der von Pappenheim insofern ein Unterschied, als wir die Existenz einer basophilen lymphoiden Zelle mit Erythroblastenkern nicht zulassen, denn unser primäre Megaloblast hat erstens noch keinen Radkern, vielmehr einen noch typischen Myelogonienkern und zweitens ist er, obwohl er noch einen solchen Kern hat, schon deutlich polychromatisch, führt also Hämoglobin.

Abgesehen von dieser Differenz, auf die wir bald eingehen, zeigt das Schema von Pappenheim ebenfalls, daß auch dieser Forscher die Notwendigkeit einer intermediären Stammzelle für die myeloischen Zellen in Gegensatz zu Schridde und Naegeli eingesehen und dieselbe in den Begriff des Lymphoidozyten, des Myeloblasten Naegelis, aufgelöst hat. Es hatte das seine formelle Berechtigung in dem Umstande, daß tatsächlich, wie wir das schon früher betont hatten, der Name Myeloblast irreführend ist und die Mutterzelle der Leukozyten nur „Leukoblast" heißen kann. Nun findet auch Pappenheim zwischen dem Myeloblasten Naegelis und dem Myelozyten eine Zwischenstufe mit Myelozytenkern, die noch keine echte (nach ihm) Granulation besitzt, und nennt sie als unmittelbare Mutterzelle der Leukozyten „Leukoblast". Gleichzeitig aber faßt Pappenheim den Lymphoidozyt auch als Mutterzelle der Erythrozyten. Wir finden aber bei ihm keinen morphologischen Beweis dafür, daß dieser Lymphoidozyt (Naegelis Myeloblast) auch die Mutterzelle der Erythrozyten tatsächlich ist, ist doch der Übergang von dem Lymphoidozyt zu dem tiefsten Erythrozyten — dem basophilen Erythroblast — ein allzu sprunghafter und plötzlicher und der Unterschied zwischen diesen beiden Zellen ein viel größerer, als zwischen letzterem und dem polychromatischen Erythroblasten. Dort haben wir zwei ganz verschiedene Kerne vor uns, also beträchtliche plötzliche Umwandlung, während hier der Kern derselbe bleibt, und nur das Plasma sich mit etwas mehr Hämoglobin füllt. Es müßte also zwischen dem Lymphoidozyt und dem basophilen Erythroblast noch ein intermediäres Stadium existieren, das einen noch myeloblastischen (lymphoidozytären) Kern, aber schon polychromatophiles Plasma hätte. Eine solche Zelle aber ist unbekannt, und wäre es der Fall, dann fände der lymphoide Erythroblast Pappenheims keinen Platz mehr für sich, hat er doch noch kein Hämoglobin, während seine Vorstufe schon Hämoglobin führt.

Wir sehen also, daß gegen die direkte Entstehung des basophilen Erythroblasten aus dem Myeloblasten gewichtige Beweise zu sprechen scheinen.

Hätte nun Pappenheim unsere Myelogonie mit dem daraus resultierenden primären Megaloblast gesehen — und gesehen hat er diese Zellen ebenfalls, wie viele andere vor ihm, nicht —, dann hätte er den Lymphoidozyt zum Leukoblasten degradieren und als Mutterzelle nur der Leukozyten auffassen müssen, während an die Stelle der Mutterzellen der Erythroblasten unser primäre Megaloblast kommen müßte.

Aber auch auf diese Weise ist es für den oben diskutierten lymphoiden Erythroblast Pappenheims sehr schwer, einen entsprechenden Platz zu finden, wir müssen uns deshalb diese Zelle etwas genauer ansehen, was dank den entsprechenden vorzüglichen Abbildungen dieser Zelle im Atlas des Entdeckers und dem ausführlichen Texte desselben mit Leichtigkeit sich vollführen läßt. (Vgl. auch die Tafeln von Kasarinoff.)

Wenn wir uns die Zellen, Bild 72, Fig. 1 und 2, die als Typen von lymphoidozytären Megaloblasten abgebildet sind, genau ansehen und dann die Beschreibung derselben (S. 207) verfolgen, so sehen wir, daß das Bild mit der Beschreibung nicht ganz übereinstimmt. Pappenheim beschreibt das Kerngerüst „als ein äußerst zartes, feinnetziges (im Original gesperrt), aber deutlich in Chromatin und Parachromatin geschiedenes Radkerngerüst höherer Ordnung (im Original nicht gesperrt). Diese Beschreibung könnten wir mit gewisser Reserve akzeptieren, und zwar ist die Kernstruktur auf der Abbildung netzförmig, aber von einer Zartheit und Radkernigkeit kann hier keine Rede sein. Das sieht zum Teil auch Pappenheim selbst ein, denn er bezeichnet diese Radkernigkeit als von „höherer Ordnung“, die Zelle aber selbst sieht er als ein entferntestes Extrem an und faßt dieselbe als Zwischenform zwischen Lymphoidozyt und Megaloblast auf. Mit dieser Auffassung könnten wir schon einverstanden sein, aber dann hätte diese Zelle keine Strukturverwandtschaft mit den Megaloblasten, die Pappenheim im Bild 70, Fig. 1—3, im Bild 71, Fig. 1—8 uns vorstellt, die aber in bezug auf die Kernstruktur mit den Normoblasten sehr gut übereinstimmen. Da aber jene Megaloblasten ein rein und stark basophiles Plasma haben und im Kern sogar Nukleolen sich finden, so sollte Pappenheim dieselben eher als Lymphoidozyten (in Reizungszustand) auffassen. Dieser Umstand schließt aber noch nicht die Annahme vollständig aus, daß diese Zellen doch vielleicht Megaloblasten sind. Diese Vermutung basiert auf dem Vergleich dieser beanstandeten Zelle mit der Zelle, die wir auf unserer Tafel I als primären Megaloblast, d. i. Übergangszelle von der Myelogonie zum Megaloblast abgebildet haben. Nach unserem Dafürhalten sieht

unsere Zelle eher der Pappenheimschen Zelle ähnlich aus, als diese seinem Lymphoidozyt; der Unterschied besteht nur in der Farbe des Protoplasmas. Aber dieser Unterschied ist kein faktischer, denn er hängt von Farbelösung ab, die bei Pappenheim das Hämoglobin in Spuren nicht herauszubringen scheint (die Seltenheit der Polychromophilie ist in den Megaloblasten Pappenheims auffallend), während unsere Farblösung die geringsten Spuren derselben zum Vorschein bringt[1]). Es ist also doch nicht von der Hand zu weisen, daß die betreffenden Zellen Pappenheims ganz extreme Vorstufen von Megaloblasten sind, die aber viel näher der leukozytoiden Reihe stehen, als der erythrozytären und zwar mehr unserer Myelogonie, als dem Pappenheimschen Lymphoidozyt. Mit anderen Worten: Pappenheims lymphoider Erythroblast ist mehr dem primären Megaloblasten als dem Lymphoidozyten ähnlich.

Auf Grund dieser Auseinandersetzung könnte der lymphoidozytäre Megaloblast Pappenheims seinen ursprünglichen Platz behaupten, aber dann muß der Lymphoidozyt (Myeloblast) in die leukozytäre Reihe hineingerückt werden und an seine Stelle unsere Myelogonie herantreten. Dann würden unsere beiden Schemen in den hauptsächlichen Elementen, abgesehen von der Stellung der Lymphozytenreihe, die wir hier gar nicht berühren, Punkt für Punkt, Zelle für Zelle identisch sich repräsentieren.

Die nächste Arbeit, die wir noch berücksichtigen müssen, ist diejenige von Mollier (1).

Molliers Untersuchungen beziehen sich auf die frühe Blutzellgenese in der Leber von Embryonen. Diesem Forscher sind in der Leber (ebenso wie uns im Knochenmark) schon bei schwacher Vergrößerung Zellgruppen aufgefallen, die mit der Blutzellgenese in enge Beziehungen zu stellen waren. Die ersten Zellen, die Mollier hier im Retikulum gesehen hat und die aus ihm entstehen, sind hämoglobinfreie Typen, deren Kernchromatin und das fleckige Protoplasma besonders dunkel gefärbt erscheinen, wobei der Kern heller als das Protoplasma erscheint. Es sind das die Stammzellen der späteren Blutzellen — Mollier nennt sie Hämogonien. In etwas vorgerückten Stadien haben sie eine häufchenförmige oder strangartige Anordnung und verschiedene Größe und Form. Die größten haben ein stark basophiles wabiges Protoplasma.

Von der Hämogonie entsteht durch kontinuierliche Übergänge eine Zelle, die schon einen etwas abweichenden Kern und Protoplasma hat.

[1]) Man muß überhaupt perniziös-anämisches Blut bedeutend kürzer färben, da die Erythroblasten, ebenso wie die Myelogonien, äußerst gierig und schnell die Farbstoffe, besonders die azurophile Komponente derselben, aufnehmen, wodurch die Kernstruktur undeutlich und der Hämoglobingehalt verdeckt wird.

Das letztere ist hier heller und homogen, der Kern ist dunkler als das Protoplasma. Diese Zellen nennt Mollier Hämoblasten; er unterscheidet unter ihnen die Hämoblasten I, die der Hämogonie näher stehen, und die Hämoblasten II, die Endglieder dieses Typus.

Aus Hämoblasten II entstehen durch mehr oder weniger starke Hämoglobinaufnahme Erythroblasten (Megaloblasten), deren Kern sich in nichts vom Kern der Hämoblasten II unterscheidet.

In späteren Stadien finden sich in der Leber Blutzellen reichlich, und zwar: ortochromatische und polychromatische Megaloblasten, Hämogonien und Hämoblasten. Noch im zehnten Fötalmonat hat Mollier Herde in der Leber gesehen, die ausschließlich aus Hämogonien oder aus Hämoblasten und Erythroblasten bestehen. Hämogonien können ebenso wie Hämoblasten I durch Aufnahme von Granula zu Granulozyten werden, während Hämoblasten II, wenn sie nicht in Erythroblasten übergehen, als kleine Lymphozyten imponieren.

Die Hämogonien sind nach Mollier wegen der Basophilie ihres Protoplasmas lymphozytenähnlich, gleichzeitig aber wird von ihm betont, daß die Gleichwertigkeit weder der Hämogonie, noch des Hämoblasten mit den Lymphozyten erwiesen sei. Sehr wichtig scheint die Äußerung von Mollier, daß die Hämogonie keiner der bisher in der klinischen Hämatologie beschriebenen Zellformen entspricht.

Das Schema der Blutzellgenese von Mollier sieht folgendermaßen aus:

Hämogonie—Hämoblast I——Hämoblast II—Erythroblast
\/ |
Granulozyten kleiner Lymphozyt (?)

Wenn wir jetzt die Hämogonie mit unserer Myelogonie vergleichen wollen, so sehen wir, daß diese beiden Zellen im Parenchym mehrere gemeinsame Charaktereigenschaften besitzen und zwar 1. stellen sie sich im ganzen als sehr dunkel gefärbte Zellen vor, 2. weist der Kern in beiden gleichfalls ein feines Netz auf, in dem einzelne Züge und Inseln massiger erscheinen, 3. ist das Protoplasma in beiden dunkel gefärbt und fleckig wabig, 4. haben sie eine verschiedene Größe und Form, 5. liegen sie im Parenchym in Form von Nestern. Was das Verhalten dieser Zellen im Ausstrichpräparate betrifft, so ist dieser Vergleich wegen der Beschaffenheit des embryologischen Materials ausgeschlossen, es bleibt deshalb übrig, unsere Blutmyelogonie mit der Parenchymhämogonie zu vergleichen, was aber, wie wir das schon betont hatten, nur im beschränkten Maße sich durchführen läßt. Aber ungeachtet dieser Schwierigkeit, sind wir in der Lage folgende gemein-

same Eigenschaften hier zu konstatieren: 1. sind beide Zellen dunkel gefärbt, 2. haben beide eine netzförmige Chromatinstruktur, 3. ist das Protoplasma in beiden dunkel und zwar dunkler als der Kern gefärbt.

Diese Ähnlichkeit wird noch besser veranschaulicht, wenn wir die Bilder von Mollier mit den unsrigen vergleichen. So sind z. B. Molliers Hämogonien, Fig. 9, Nr. 8a und besonders 8b, 9 und Fig. 15 unseren Myelogonien von Taf. VI sehr ähnlich, ebenfalls entsprechen die Hämatoblasten I von Fig. 8, Nr. 14 und besonders noch von Fig. 23 der Zellgruppe derselben Figur (*M'*., oben links), während wieder die Zellen von Fig. 2 unseren Blutzellen, Taf. II, Nr. 1 und 2 ähnlich aussehen. Wir müssen aber bei diesem Vergleich darauf aufmerksam machen, daß Molliers Bilder bei sehr starker Vergrößerung (starkes Apochromat) ausgeführt worden waren, während unsere Bilder bei geringerer Vergrößerung (Immersion $^1/_{12}$) gezeichnet wurden, wodurch unsere Zellen viel dunkler, während Molliers deutlich heller erscheinen. Unter Berücksichtigung dieses Umstandes gleichen sich die bestehenden Unterschiede, die noch teilweise durch die Tinktionsart der Zellen beeinflußt werden, vollständig aus.

Über zwei Eigenschaften der Hämogonie finden wir bei Mollier keine Angaben, und zwar über die Produktion von azurophilen Granulis und über den eng damit verknüpften Übergang dieser Zelle in Mega- oder Polykaryozyten. Was den letzteren Punkt betrifft, so steht dieses negative Ergebnis im Gegensatz zu den Resultaten sämtlicher Forscher, die auf demselben Gebiete arbeiteten und die ausdrücklich betonen, daß sich diese Zellen zu sehr frühen embryonalen Zeiten vorfänden. Es ist aber möglich, daß Mollier, der sich in der erwähnten Arbeit hauptsächlich mit der Erythropoese beschäftigt und über den Vorgang der Leukopoese erst nachträglich berichten will, diesen letzteren seinerzeit berücksichtigen wird.

Dieselbe Erklärung glauben wir auch für die Nichtberücksichtigung durch Mollier der azurophilen Granulation zu geben, deren Vorkommen in der Hämogonie, nach unseren Erfahrungen und auch denen anderer Forscher, bestimmt zu erwarten sei.

Nach den reichlichen Abbildungen, die Mollier von seiner Hämogonie gibt, muß man doch mehrere Varietäten derselben zulassen, die aber Mollier nicht besonders voneinander unterscheidet. Es ist deshalb möglich, und manche Abbildungen scheinen dafür zu sprechen, daß manche Varietät als der Myeloblast von Naegeli aufgefaßt werden könnte; übrigens gibt auch Mollier zu, daß auch die Hämoblasten I in Granulozyten übergehen. Inwieweit aber die Hämoblasten Molliers mit Megaloblasten Pappenheims oder mit

unseren primären Megaloblasten übereinstimmen, ist schwer zu sagen, denn die Hämoblasten II haben bei Mollier durchwegs pyknotische Radkerne; eher schon sehen ihnen manche Hämoblasten I ähnlich aus.

Unter Berücksichtigung obiger Auseinandersetzungen könnte sich das Blutbildungsschema von Mollier folgendermaßen gestalten (unsere Nomenklatur in Klammern):

Granulozyt
|
(Myeloblast)

Hämogonie—Hämoblast I ———— Hämoblast II—Erythroblast

(Myelogonie)—(Primärer Megalobl.)—(Megalobl.)—(Erythrobl.)

Auf diese Weise stimmt unser Schema mit dem Schema von Mollier gut überein. Freilich müssen die Ergebnisse Molliers durch weitere, besonders die Leukopoese betreffende Forschungen noch vervollständigt werden, erst dann ist zu hoffen, daß die Übereinstimmung noch eine größere sein wird.

Davon aber abgesehen, müssen wir zum Ergebnis kommen, daß die von uns beiden vorgefundenen Zellen: die Hämogonie und die Myelogonie ganz identische Gebilde sind, die als Stammzellen der Leukozyten und Erythrozyten funktionieren und zwar nicht nur fötal, sondern auch postfötal.

Somit sind unsere Resultate, die in bezug auf die Stammzelle der myeloiden Zellen am postfötalen, zum Teil pathologischen Material erhoben wurden, durch die Mehrzahl der bis jetzt vorliegenden Untersuchungen und besonders durch die embryonalen Untersuchungen bestätigt worden. Was die weiteren Entwicklungsstadien und die Struktureigenschaften (Granulation) dieser Stammzelle betrifft, so ist es Sache weiterer Forschung, hierin eine Klärung zu schaffen.

Da Mollier in bezug auf die Herkunft der Lymphozyten von der Hämogonie sich vorsichtig und nicht definitiv ausdrückt, da diese Frage überhaupt noch nicht endgültig gelöst zu sein scheint, so haben wir einstweilen noch keine Berechtigung, die von Mollier beschriebene Hämogonie als Mutterzelle sämtlicher Blutzellen (nicht nur der roten, sondern auch der Lymphozyten) aufzufassen, und folglich ist dieser Name „Hämogonie" auch für die Stammzelle von Mollier nicht den Tatsachen entsprechend, bedeutet er doch wörtlich: Mutterzelle sämtlicher Blutzellen. Wir schlagen deshalb vor, für diese Zelle, ebenso wie für unsere, den zuerst von Benda (2), allerdings für den Myeloblasten vorgeschlagenen, und später von Türk aufgenommenen, Namen „Myelogonie" zu wählen.

Es ist möglich, daß dieser Name nur ein temporärer sein wird, und daß mit der Lösung der Frage des Ursprunges der Lymphozyten in unitaristischem Sinne, derselbe durch den Namen Hämogonie wird abgelöst werden müssen. Bis aber diese Frage definitiv nicht gelöst ist, glauben wir bei dem vielleicht vorläufigen Namen „Myelogonie" verbleiben zu müssen[1]).

XIV. Die Beziehungen der Myelogonie zu manchen histogenetischen Fragen.

Die Entdeckung der Myelogonie, der unreifsten Mutterzelle der myeloischen Gewebszellen, ist mit der Frage der postfötalen Histogenese des myeloiden Gewebes aufs engste verknüpft. Wir können hier nicht diese ganze Frage aufrollen, die übrigens nur experimentell gelöst werden kann. Wir möchten hier nur einige wichtige Punkte berühren. Gegenwärtig müssen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist in den myeloischen Formationen, außer den bis jetzt bekannten Zellarten, auch unsere Myelogonie zu finden?

2. Wenn das der Fall ist, aus welchen Parenchymelementen entsteht sie?

Auf die erstere Frage geben unsere Untersuchungen, die sich auf ein beschränktes Material ausdehnen, nur zum Teil eine bejahende Antwort, und zwar haben wir festgestellt, daß die Myelogonie, nicht nur bei der Leukämie, sondern auch bei verschiedenen pathologischen Zuständen in den myeloischen Formationen sich regelmäßig vorfindet. Zwar dehnt sich dieser Befund nicht auf sämtliche myeloid metaplasierte Organe aus, er bleibt nur auf das Knochenmark und die Milz beschränkt, es ist aber zu hoffen, daß eingehende Untersuchungen das Wucherungsterrain der Myelogonie noch weiter ausdehnen werden.

Diese Vermutung hat ihren Grund in der von uns nachgewiesenen Tatsache, daß der Megakaryozyt, der sich doch oft in den myeloischen Formationen verschiedener Organe findet, aus der Myelogonie entsteht, folglich muß letztere überall dort, wo jener sich findet, ebenfalls, wenn schon vorübergehend, vorkommen.

Was die Frage, aus welchen Elementen die Myelogonie in den nicht myeloischen Organen entsteht, betrifft, so kann diese Frage nur experimentell gelöst werden. Was unsere Befunde betrifft, so haben wir schon früher auf Erscheinungen hingewiesen, die

[1]) Ciaccio (2) bezeichnet seinen Prometrozyt ebenfalls als Myelogonie, identifiziert aber diese Zelle mit dem Lymphoidozyt von Pappenheim.

für die Entstehung der Myelogonie aus Retikulum- oder Bindegewebszellen zu sprechen schienen, nur wollten wir uns damals aus Gründen, die wir dort angaben, in obigem Sinne nicht definitiv aussprechen. Es scheint aber dieser Ursprung der Myelogonie doch sehr wahrscheinlich, und zwar erstens aus dem Grunde, daß ein ganz ähnlicher Befund auch von Alagna und Rautmann erhoben wurde, und zweitens, weil die embryologischen Untersuchungen von Mollier in diesem Sinne zu deuten sind. Mollier selbst spricht die Vermutung aus, daß seine Hämogonien (also unsere Myelogonien) in der Leber aus einem übriggebliebenen indifferenten Retikulummaterial ausgehen könnten, das an der äußeren Oberfläche der Leberkapillaren zu suchen wäre, oder es gehen die Kapillaren mit geschlossenem Endothel neuerdings in ein Retikulum über, das die Blutstammzellen liefert.

Selbstverständlich kann diese letztere Frage auch nur durch experimentelle Beobachtungen unter Berücksichtigung der eben angegebenen Tatsachen beantwortet werden.

Ebenso kann die Frage von der unitaristischen und der dualistischen Auffassung der Histogenese des myeloiden Gewebes nur auf diesem Wege gelöst werden.

Als ein besonders günstiges Terrain für solche Untersuchungen muß die künstlich hervorgerufene Aplasie der blutbildenden Organe, die durch verschiedene Ursachen zustande kommen kann, betrachtet werden.

Eine solche Aplasie konnte z. B. Selling durch Benzolinjektionen bei Kaninchen hervorrufen, der dann eine Regeneration folgte. Besonders ausgesprochen war dieser aplastische Prozeß im Knochenmark, wo nur ganz vereinzelte Zellen übrigblieben. Wie aber die Deutung solcher Befunde unter Umständen schwierig sein kann, beweisen die Ausführungen von Selling, der die nach Benzolinjektionen übriggebliebenen Zellen nicht bestimmt zu rekognoszieren imstande war.

Dessenungeachtet kommt doch Selling zum Schluß, daß die Regeneration des Knochenmarks hier aus den spärlich übriggebliebenen kleinen Lymphozyten ihren Ausgang nimmt.

Da aber nicht ausgeschlossen ist, daß manche dieser übriggebliebenen Zellen (Polyblasten, kleine Lymphozyten) unsere Myelogonien waren, so kann die Verwertung der Ergebnisse von Selling vorläufig noch nicht im unitaristischen Sinne erfolgen. Haben wir doch schon bei der Beschreibung unserer Knochenmarksbefunde darauf hingewiesen, daß die pyknotischen kleinen Myelogonien sehr leicht für Lymphozyten gehalten werden können[1]).

[1]) Ähnliche Befunde, die im Sinne der Myelogonienlehre verwertet werden könnten, haben schon früher bei aplastischer posthämorrhagischer Anämie Morawitz und Blumenthal erhoben. Sie deuteten aber die im Parenchym vorgefundenen

Es bedürfen deshalb die Untersuchungen von Selling dringend einer Wiederholung, besonders müssen dabei die durch das Benzol unbeeinflußten Knochenmarkszellen nochmals eingehend auf ihre Eigenschaften geprüft werden.

Dasselbe muß auch für die Riesenzellen des Granuloms gelten, die, wie wir das schon früher betont hatten, mehrere gemeinsame Charaktereigenschaften mit den Megakaryozyten des Knochenmarks und mit den Myelogonien aufweisen. Überhaupt muß auch die Histogenese der Lymphogranulomatose, besonders das Vorkommen der Myelogonien bei derselben, noch eingehend studiert werden, sprechen doch mehrere Tatsachen dafür, daß das Granulom histologisch und histogenetisch der Leukämiegruppe angehört.

Einer ebenfalls erneuten Durchprüfung bedürfe speziell die Lehre von den Polyblasten Maximows, die mit den von uns besprochenen Plasmazellen und mit den sog. indifferenten Wanderzellen des Bindegewebes (Marchand) in der Entzündungslehre und bei der myeloiden Metaplasie eine große Rolle spielen, und die die bemerkenswerte Eigenschaft aufweisen, mehrkernige Zellen zu bilden, die ganz unseren Polykaryozyten gleichen, die wir aber von den Myelogonien ableiten. Wie bekannt, faßt aber Maximow (1, 3) den Polyblasten als wandernde Mesenchymzelle auf, die schon in sehr frühen embryonalen Zeiten auftritt und für das ganze Leben in demselben ursprünglichen indifferenten Zustande verbleibt. Diese Zelle soll eben, nach Maximow, als die postembryonale Stammzelle sämtlicher Blutelemente gelten.

Während aber die Stammzelle Maximows im embryonalen Leben, obwohl sie von ihm „Lymphozyt" genannt wird, morphologisch weit von dem Begriff des Lymphozyten entfernt ist und mit unserer Myelogonie zu übereinstimmen scheint, wird sie postembryonal von ihm ausdrücklich als Lymphozyt aufgefaßt und mit ihm identifiziert (11). Ähnlich äußern sich auch Freidson und Weidenreich. Es entsteht nun die Frage, in welcher Beziehung der Polyblast zum embryonalen großen Lymphozyt Maximows steht und wie sich ersterer zu unserer Myelogonie verhält, die wir doch auch als postembryonale Stammzelle auffassen.

Sollte sich z. B. herausstellen — ausgeschlossen ist das nicht —, daß die postfötale Stammzelle Maximows, der Polyblast, mit der fötalen übereinstimmt, dann müßte erstere, ebenso wie letztere, mit der Myelogonie identisch sein und dann müßte die Myelogonie in der Lehre von

dunkelkernigen Zellen (Fig. 4) mit Blumenthal als Lymphozyten, obwohl gleichzeitig (in der Milz) massenhafte Megakaryozyten zu sehen waren. Zwar korrigiert später Morawitz seine Ansicht dahin, daß die fraglichen Zellen Myeloblasten waren, aber diese Korrektur wurde an einer anderen Versuchsreihe vorgenommen, so daß es gar nicht ausgeschlossen ist, daß man in der ersteren doch mit Myelogonien zu tun hatte.

der Entzündung und von der myeloischen Metaplasie eine entscheidende Rolle spielen. Sagt doch ganz richtig Maximow, daß die endgültige Klärung der Lehre von der Histiogenese der entzündlichen Neubildung von Bindegewebe unmöglich erfolgen kann, „solange die Histologie und Histiogenese des Blutes und Bindegewebes nicht ganz erforscht ist, bis namentlich die Beziehungen der verschiedenen farblosen Zellen des Blutes zueinander sichergestellt sind“.

Es bleibt jetzt Sache weiterer Forschungen, unsere Befunde und Schlüsse auf ihre Richtigkeit hin zu prüfen. Sollte sich nun ergeben, daß die von uns entdeckte Myelogonie die ihr von uns zugewiesene Stellung im Leukozytensystem auch in der Zukunft behaupten wird, dann ist zu hoffen, daß dadurch auch die Klärung vieler, hier zum Teil nur berührten, Fragen näher gebracht werden wird.

Die Lehre von der Myelogonie eröffnet somit ein fruchtbares Arbeitsfeld vor uns, das Resultate zu geben verspricht, durch welche manche feststehende Tatsache umgestürzt, manche in ein neues Licht gebracht, andere wieder als ganz neu hingestellt werden dürfte.

XV. Ergebnisse.

Die auf Grund des vorgebrachten Materials (ca. 120 Fälle) gewonnenen Tatsachen und aus ihnen gezogenen Schlüsse glauben wir folgendermaßen resümieren zu können.

1. *Es existiert im normalen Knochenmark des Menschen, neben dem Myeloblasten und dem Erythroblasten, eine bis jetzt unbekannte Leukozytenform — die Myelogonie, die ganz spezielle Charaktereigenschaften aufweist, die ihr eine besondere Stellung im Leukozytensystem einräumen. Diese Myelogonie ist die Mutterzelle sämtlicher myeloischen Zellen und zwar des Myeloblasten, des Megaloblasten und des Mega- und Polykaryozyten. Ob diese Zelle auch als Mutterzelle der Lymphozyten gelten darf, ließ sich auf Grund unserer Untersuchungen nicht feststellen.*
2. *Die Myelogonie ist sehr wahrscheinlich einerseits mit dem embryonalen großen Lymphozyt Maximows, andererseits mit der Hämogonie von Mollier identisch. Auch die weiteren Differenzierungsrichtungen dieser Zellen stimmen vielfach überein.*
3. *Durch Differenzierung entsteht aus der Myelogonie der Myeloblast, durch Alterung und Differenzierung geht sie in den Megakaryozyt über, auch entsteht aus ihr der Polykaryozyt. Diese beiden Zellen sind morphologisch identisch. Die Kernstruktur beider ist mit der der Myelogonie identisch.*

4. *Durch Ausarbeitung von Hämoglobin im Protoplasma der Myelogonie entsteht der primäre Megaloblast, der noch einen Myelogonienkern aufweist und der in den Megaloblasten übergeht.*
5. *Im Protoplasma der Myelogonie finden sich spezifische azurophile Granula, die tinktoriell und funktionell mit den von Schridde in den Megakaryozyten beschriebenen Granula identisch sind.*
6. *Die Granula der Knochenmarksriesenzellen schnüren sich (beim Menschen) samt dem Protoplasma ab und gehen ins Blut als Blutplättchenhaufen über. Dieser Prozeß gleicht ganz dem, den Wright und Ogata für das Kaninchen beschrieben haben. In den Myelogonien kommt er auch, aber als eine pathologische Erscheinung, vor.*
7. *Die Myelogonie ist besonders im Alterungsstadium und bei Leukämie sehr lädierbar, wodurch sie ihr Protoplasma leicht verliert.*
8. *Die Myelogonie stellt einen integrierenden Bestandteil der myeloischen Wucherung dar; in verschiedenen pathologischen Zuständen ist diese Myelogonienwucherung gering; bei Leukämie, und besonders bei der Myeloblastenleukämie, ist sie öfters stark ausgesprochen.*
9. *Die Myelogonienwucherung kann sich in verschiedenen parenchymatösen Organen etablieren; am intensivsten ist sie im Knochenmark, weniger intensiv erscheint sie in der Milz, in den Drüsen und in der Leber.*
10. *Die Myelogonien und Megakaryozyten gehen schon normal ins zirkulierende Blut über; in pathologischen Zuständen ist diese Erscheinung besonders stark ausgesprochen; die Megakaryozyten bleiben aber meistens in den Kapillaren stecken.*
11. *Im normalen Blute erscheinen nur degenerierte und pyknotische Kerne der Myelogonien und der Megakaryozyten. In pathologischen Fällen, und besonders bei der chronischen Myelose, können nicht nur degenerierte, sondern auch gut erhaltene Megakaryozyten- und Myelogonienkerne und sogar typische Myelogonien im Blute erscheinen. In Fällen von akuter und chronischer Myeloblastenleukämie können Myelogonien in wechselnder Zahl in Form von meistens gut erhaltenen Zellformen erscheinen. In zweifelhaften Fällen von lymphoidozytärer Leukämie spricht die Anwesenheit der Myelogonien im Blute für den myeloischen Charakter des Prozesses.*
12. *Es existiert eine bis jetzt noch nicht bekannte Leukämieform — die reine Myelogonienleukämie, bei der die Myelogonien das Blut und Parenchymbild beherrschen — das ist die wahre Stammzellenleukämie. Bis jetzt ist in reiner Form nur die Mikromyelogonienleukämie beobachtet worden (von uns entdeckt), es ist aber auch die Möglichkeit der Existenz einer reinen Makromyelogonienleukämie zuzugeben.*

13. *Die hauptsächlichste Funktion der Megakaryozyten besteht in der Ausarbeitung von Blutplättchen, und ist der Übergang von Megakaryozyten in die Kapillaren der Parenchymorgane als ein zweckmäßiger Vorgang zu betrachten, der bestimmt ist, die Abgabe von Blutplättchen zu erleichtern.*
14. *Die Reizungszelle von Türk ist sehr wahrscheinlich eine ältere Myelogonie mit etwas verdichtetem Kern.*
15. *In den gealterten Myeloblasten kann eine besondere Granulation vorkommen, die mit der unreifen neutrophilen Granulation derselben nichts Gemeinsames hat; sie muß als eine spezifische Granulation aufgefaßt werden.*
16. *Die großen Mononukleären und Übergangszellen Ehrlichs sind zum Teil gealterte, speziell differenzierte Myeloblasten, ihre Granulation ist eine Alterungsgranulation von spezifischem Charakter.*
17. *Die myeloische Metaplasie entsteht zum Teil sehr wahrscheinlich durch Umwandlung von Retikulum — oder von Bindegewebszellen in Myelogonien und durch weitere Differenzierung der letzteren.*
18. *Die Lehre von der postfötalen Histogenese des myeloiden Gewebes, von der Lymphogranulomatose, ebenso wie die Entzündungslehre (Plasmazellen — Polyblasten — Wanderzellen) muß einer Revision unterzogen werden.*

Literatur.

Alagna, G.: Über einige eigenartige Zellen in der Gaumentonsille eines Hundes und über ihre wahrscheinliche Bedeutung. Virchows Archiv Bd. 196. 1908.

Arnold, J.: 1. Beobachtungen über Kerne und Kernteilungen in den Zellen des Knochenmarkes. Virchows Archiv Bd. 93. 1883.

— 2. Über Kern- und Zellteilung bei akuter Hyperplasie der Lymphdrüsen und Milz. Virchows Archiv Bd. 95. 1884.

— 3. Weitere Beobachtungen über die Teilungsvorgänge an den Knochenmarkzellen und weißen Blutkörperchen. Virchows Archiv Bd. 97. 1884.

— 4. Über die Geschicke der Leukozyten bei der Fremdkörperembolie. Virchows Archiv Bd. 133. 1893.

— 5. Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarkes. Virchows Archiv Bd. 140. 1895.

— 6. Über die feinere Struktur der hämoglobinlosen und hämoglobinhaltigen Knochenmarkszellen. Virchows Archiv Bd. 144. 1896.

Aschoff, L.: 1. Über kapilläre Embolie von riesenkernhaltigen Zellen. Virchows Archiv Bd. 133. 1893.

— 2. Ein Fall von Myelom. Ärztl. Verein zu Marburg, 20. XII. 1905. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 7.

— 3. Diskussion zum Vortrage von Schridde-Ogata. Die Entstehung der Blutplättchen. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 51.

Askanazy, M.: 1. Das Blut bei akuter Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1895, Nr. 52.

— 2. Über das basophile Protoplasma der Osteoblasten, Ostoklasten und anderer Gewebszellen. Zentralbl. f. pathol. Anat. Bd. 13. 1902.

— 3. Über extrauterine Bildung von Blutzellen in der Leber. VII. Tagung d. Deutsch. pathol. Ges. 1904.

— 4. Der Ursprung und die Schicksale der farblosen Blutzellen. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 44 u. 45.

— 5. Über die physiologische und pathologische Blutregeneration in der Leber. Virchows Archiv Bd. 205. 1911.

Babes, V.: 1. La cellule géante. 1905.

— 2. Beobachtungen über Riesenzellen. Bibliotheca medica, Abt. C. Pathol. u. pathol. Anat. 1905.

— 3. Beobachtungen über Riesenzellen. Romania medicala 1906, Nr. 13—14. Ref.: Folia haematol. Bd. 5. 1908.

Babkina, E. J.: Veränderungen der Gewebe der blutbildenden Organe bei aseptischer Entzündung derselben. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1910 (russisch).

Banti, G.: Trattato di Anatomia patologica. Milano 1906.

Beitzke: Demonstration von Präparaten eines multiplen megakaryozytischen Granuloms. XIII. Tagung d. Deutsch. pathol. Gesellsch. 1909.

Benda, C.: 1. Über den Bau der blutbildenden Organe und die Regeneration der Blutelemente beim Menschen. (Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin.) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1896.

Benda, 2. Anatomische Mitteilungen über akute Leukämie. Verhandl. des XV. Kongresses für innere Medizin 1897.

Bernhardt, G.: Über Blutplättchenbefunde in inneren Organen. Zieglers Beiträge Bd. 55. 1912.

Bizzozero: 1. Studien über das Knochenmark. Referat von M. Fränkel in Virchows Archiv Bd. 52. 1871.

— 2. Über die Bildung roter Blutkörperchen. Virchows Archiv Bd. 95. 1884.

Blumenthal, R.: 1. Recherches expérimentales sur la genèse des cellules sanguines et les modifications fonctionnelles des organes hématopoiétiques. Trav. du Laborat. de Physiol. de l'Inst. Solvay T. 6. 1904.

— 2. La filiation des cellules sanguines et la valeur biologique de leurs granulations chez l'homme, vue synthétique. Ann. Soc. Sc. méd. et nat., Bruxelles 1905.

— 3. Le sang et ses territoires d'origine. Bulletin de Soc. Roy. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles 1908, No. 1.

— u. P. Morawitz: 4. Experimentelle Untersuchungen über posthämorrhagische Anämien und ihre Beziehungen zur aplastischen Anämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92. 1908.

— 5. La morphogenèse des cellules hémolymphatiques. Folia haematol. Bd. 7. 1909.

— 6. Comment faut-il envisager la parenté de cellules sanguines chez l'adulte? Folia haematol. Bd. 9. 1910.

Brian, O.: Über eine aus Knochenmark bestehende Geschwulst zwischen Niere und Nebenniere. Virchows Archiv Bd. 186. 1906.

Bryce, Th. H.: The histology of the blood of the larva of Lepidosiren paradoxa. Part. II: Haematogenesis. Transact. of R. Soc. of Edinburgh, Vol. 41, 1904. Zit. bei Maximow, Mollier.

Bunting, C. H.: 1. Blood-Platelet and Megalokaryocyte Reactions in the Rabbit. The Journ. of Experim. Med. 1909, Vol. XI. Ref.: Folia haematol. Bd. 9. 1910.

— 2. Blood platelets and megalokaryocytes in Hodgkins' disease. The John Hopkins Hospital Bulletin, April 1911, Vol. XXII. Ref.: Folia haematol. Bd. 12. 1912.

Butterfield, E. E.: 1. Über die ungranulierten Vorstufen der Myelozyten und ihre Bildung in Milz, Leber und Lymphdrüsen. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 92. 1908. S.-A.

— 2. Beitrag zur Morphologie der Chloromzellen. Folia haematol. Bd. 8. 1909.

Ceconi, A.: Ricerche sul midollo funzionanta delle ossa. Padua 1895.

Ciaccio, C. et Pizzini: Les modifications histologiques de la rate pendant la digestion des albuminoides. Arch. de méd. expérim. et d'anat. path. T. 17. 1905.

Ciaccio, C.: 1. Sui mitochondri degli elementi limfoidi e mieloidi. Pathologica III. 1911. S.-A.

— 2. Les plastosomes des éléments de la série hémoglobinique. Folia haematol. Bd. 15. 1913. S.-A.

— 3. Rôle anabolique et catabolique des tissus hémopoiétiques. Biologie médicale. 1913. S.-A.

Dantschakoff, W.: Untersuchungen über die Entwicklung des Blutes und Bindegewebes bei Vögeln. Anat. Hefte Bd. 37 u. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 73. 1908.

Demarbaix, H.: Division et dégénérescence des cellules géantes de la moëlle des os. La Cellule T. 5. 1889.

Denys, J.: 1. La cytodiérèse des cellules géantes et des petites cellules incolores de la moëlle des os. La Cellule T. 2. 1886.
— 2. Quelques remarques sur la division des cellules géantes de la moëlle des os d'après les travaux de Arnold, Werner, Löwit et Cornil. Anat. Anz. Bd. 3. 1888.
— 3. Quelques remarques à propos du dernier travail d'Arnold sur la fragmentation indirecte. La cellule T. 5. 1889.
Dominici, H.: 1. Sur l'histologie de la rate normale. Arch. de Méd. expérim. et d'Anat. pathol. T. 12. 1900.
— 2. Sur l'histologie de la rate en cours des états infectieux. Arch. de Méd. expérim. et d'Anat. pathol. T. 12. 1900.
— 3. Sur l'histologie de la rate à l'état normal et pathologique. Arch. de Méd. expérim. et d'Anat. pathol. T. 13. 1901.
— 4. Sur le plan de structure du système hématopoiétique des mammifères. Arch. génér. de méd. T. 13. 1901.
— 5. De l'origine lymphatique ou amyéloide des polynucléaires ou leucocyte granuleux à noyau polymorphe. Folia haematol. Bd. 8. 1909.
Downey Hall: 1. The origin and structure of the plasma cells of normal vertebrates, especially of the cold blooded vertebrates and the eosinophils of the lung of Amblystoma. Folia haematol. Bd. 11. 1911.
— 2. The Origin of Blood Platelets. Folia haematol. Bd. 15. 1913.
Ehrlich, P. u. Lazarus, A.: Die Anämie. Nothnagels Spez. Pathol. u. Therapie Bd. 8. 1. u. 2. Abt. 1898—1901.
Elfer, A.: Ein besonderer Fall von Leukämie. Folia haematol. Bd. 3. 1906.
Engel, C. S.: 1. Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 44. 1893. S.-A.
— 2. Weiterer Beitrag zur Entstehung der Blutkörperchen beim menschlichen Embryo. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 53. 1898. S.-A.
— 3. Über Entstehung und Neubildung des Blutes. Verein f. Med. 1906. S.-A.
Fabian, E., Naegeli, O. u. Schatiloff, P.: Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. Virchows Archiv Bd. 190. 1907. S.-A.
Fiessinger, N. et Roudowska, L.: La réaction microchimique des oxydases dans les tissus humains. Arch. de méd. expérim. et d'anat. pathol. T. 24, 1912. S.-A.
Fischer, H.: Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung und deren Histogenese. Berlin (J. Springer) 1909.
Flemming, W.: 1. Zellsubstanz, Kern- u. Zellteilung. Leipzig 1882.
— 2. Zelle, Entwicklung und Stand der Kenntnisse über Amitose. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 2. 1892.
Foà e Salvioli: Sulla origine dei globuli rossi del sangue. Arch. per le scienze mediche 1879, Vol. IV. Zit. bei Bizzozero (2).
Foa, P.: 1. Beitrag zum Studium des Knochenmarkes. Zieglers Beiträge Bd. 25. 1899.
—. 2. Contributo alla conoscensa degli elimenti constitutivi della polpa splenica. Arch. delle scienze mediche 1906, Vol. XXX. Ref.: Folia haematol. Bd. 4. 1907. Suppl.
Freidson, A.: Zur Morphologie des Amphibienblutes. Zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Differenzierung der Lymphozyten, mit einem Vorwort von F. Weidenreich. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 75. 1910.
Geelmuyden, H. Chr.: Das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und die physiologische Funktion desselben. Virchows Archiv Bd. 105. 1886.

Ghon, A. u. Roman, B.: Über pseudoleukämische und leukämische Plasmazellenhyperplasie. Folia haematol. Bd. 15. 1913.

Giemsa: 1. Färbemethode vermittels nasser Fixierung und nasser Färbung. Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 40.

— 2. Desgleichen für Schnitte. Deutsche med. Wochenschr. 1910.

— 3. Zur Färbung von Feuchtpräparaten und Schnitten mit der Azurmethode. Zentralbl. f. Bakt. Bd. 54. 1910.

Goodal, A.: Haematogenesis in Foetal Sheep. Journ. of Pathol. and Bact. 1908.

Grüneberg, A.: Beitrag zur Morphologie des Blutes menschlicher Embryonen. Med.-Naturwiss. Archiv Bd. 1. 1908.

Heidenhain, M.: 1. Neue Untersuchungen über die Zentralkörper und ihre Beziehungen zum Kern- und Zellprotoplasma. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 43. 1894.

— 2. Plasma und Zelle. 1907 u. 1911.

Heinecke, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der X-Strahlen auf d. Knochenmark usw. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 78. 1905.

Helber, E.: Über die Entstehung der Blutplättchen und ihre Beziehung zu den Spindelzellen. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 81. 1904.

Helly, K.: 1. Die hämatopoetischen Organe in ihren Beziehungen zur Pathologie des Blutes. Nothnagels Spez. Path. Bd. 8, I. Abt., II. Teil. 1906.

— 2. Pathologische Wucherungen der Knochenmarksriesenzellen (Megakaryozytosen). Naturforscherversammlung 1908. S.-A.

— 3. Anämische Degeneration und Erythrogonien. Zieglers Beiträge Bd. 49. 1910. S.-A.

Hertz, R.: 1. Zur Frage der experimentellen myeloischen Milzmetaplasie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71. 1910.

— 2. Über Vorkommen, Natur und Herkunft der Plasmazellen in der Milz Folia haematol. Bd. 13. 1912.

— 3. Vergleichende zytologische Beobachtungen an myelämischem Blut mit Triazid und May-Giemsa-Färbung. Folia haematol. Bd. 15. 1913.

Herz, A.: Die akute Leukämie. Wien 1911.

Hirschfeld, H.: Über myeloide Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 39. 1902.

Hodara, H.: Kommen in den blutbereitenden Organen des Menschen normalerweise Plasmazellen vor? Monatshefte f. prakt. Dermatol. Bd. 22. 1896.

Hoffmann, S. A. u. Langerhans, P.: Über den Verbleib des in die Zirkulation eingeführten Zinnobers. Virchows Archiv Bd. 48. 1869.

Holmgren, E.: Beiträge zur Morphologie der Zelle. Anat. Hefte, Heft 75. 1904.

Howell, W. H.: Observations upon the occurence, structure and function of the giant cells of the morrow. Journ. of Morphol., July IV, No. 1. 1890.

Hynek, K.: Zur Monozytenfrage. Folia Haematol., Bd. 13. 1912.

Jackson, C. M.: Zur Histologie und Histogenese des Knochenmarks. Arch. f. Anatom. u. Entwicklungsgeschichte. 1904.

Jolly, J. et Rosello, H.: Sur quelques points de l'histogenèse de la rate. C. r. d. l. Soc. Biol. T. 66. 1909.

Jordan, H. E., and Flippin, J. C.: Haematopoiesis in Chelonia. Folia haematol. Bd. 15. 1913.

Jordan, H. E.: A microscopical study of the umbilical vesicel of a 13 mm human embryo etc. Anat. Anzeiger Bd. 37. 1910.

Kasarinoff: Experimentelle Blutuntersuchungen bei Vögeln. Folia haematol. Bd. 10. 1910.

de Kervilly: Sur le mégakaryocytes de la rate du chien adulte. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 13. VI. 1912. Ref.: Folia haematol. Bd. 13. 1912.

Klein, Stanislaus: 1. Die diagnostische Verwertung der Leukozytose. Volkmanns Samml. klin. Vorträge Nr. 87. 1893.

— 2. Lymphozythämie und Lymphomatose. Zentralbl. f. inn. Med. 1903, Nr. 34 u. 35.

— u. Steinhaus: 3. Über das Chlorom. Zentralbl. f. allgem. Pathol. 1904, Nr. 2.

— 4. Über die Reaktion der Leukozyten auf die Guajaktinktur. Folia haematol. Bd. 1. 1904.

— 5. Über die sog. Schriddeschen Granula. Berl. hämatol. Gesellsch., 3. V. 1910. Folia haematol. Bd. 9. 1910.

— 6. Über die Altmann-Schriddeschen Granula in Lymphozyten und Myeloblasten. Zentralbl. f. allgem. Pathol. Bd. 21, Nr. 15. 1910.

— 7. Über die großen einkernigen Leukozyten des Leukämieblutes. Folia haematol. Bd. 10. 1910.

— 8. Die Wirkung des Benzols auf den leukämischen Prozeß. Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 10.

— 9. Eine einfache Methode der panoptischen Blut- und Gewebsfärbung mit „Polychrom". Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 46.

Kölliker, A.: 1. Die Verbreitung und Bedeutung der vielkernigen Zellen der Knochen und Zähne. Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1872.

— 2. Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 6. Aufl. 1902. Bd. 3.

v. Kostanecki, K.: 1. Über Kernteilung an Riesenzellen nach Beobachtungen an der embryonalen Säugetierleber. Anat. Hefte Bd. 1. 1892.

— 2. Die embryonale Leber in ihrer Beziehung zur Blutbildung. Anat. Hefte Bd. 1. 1892.

Lengemann, P.: 1. Über die Entstehung von Leukozyten und von Zellverschleppungen aus dem Knochenmarke. Deutsche med. Wochenschr. 1899, Nr. 52.

— 2. Knochenmarksveränderungen als Grundlage von Leukozytose und Riesenkernverschleppungen. Zieglers Beiträge Bd. 29. 1901.

Lobenhoffer, W.: Über extravaskuläre Erythropoese in der Leber unter pathologischen und normalen Verhältnissen. Zieglers Beiträge Bd. 43. 1908.

Lubarsch: 1. Über Knochenmarkgewebsembolie. Virchows Archiv Bd. 141. 1898.

— 2. Zur Lehre von der Parenchymzellenembolie. Fortschritte d. Med. Bd. 9.

— 3. Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten. Wiesbaden 1899.

Maccabruni. I megakaryociti. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. Bd. 27. 1910.

Marchand, F.: 1. Über die bei Entzündungen in der Peritonealhöhle auftretenden Zellformen. 1. Tagung d. Deutsch. Pathol. Gesellsch., 1898.

— 2. Über Klasmatozyten, Mastzellen und Phagozyten des Netzes. IV. Tagung d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1901.

— 3. Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation. Deutsche Chir., Lief. 16. 1901.

— 4. Über die Herkunft der Lymphozyten und über ihre Schicksale bei der Entzündung. XVI. Tagung der Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1913.

Marwedel, G.: Die morphologischen Veränderungen der Knochenmarkszellen bei der eitrigen Entzündung. Zieglers Beiträge Bd. 22. 1897.

Maximow, A.: 1. Über die Zellformen des lockeren Bindegewebes. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 67.

Maximow, A.: 2. Zur Lehre von der Parenchymzellenembolie der Lungenarterie. Virchows Archiv Bd. 14. 1898.
— 3. Weiteres über Entstehung, Struktur und Veränderungen des Narbengewebes. Zieglers Beiträge Bd. 34. 1903. S.-A.
— 4. Über die Entwicklung der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo. Folia haematol. Bd. 4. 1907.
— 5. Experimentelle Untersuchungen zur postfötalen Histogenese des myeloiden Gewebes. Zieglers Beiträge Bd. 41. 1907.
— 6. Über die embryonale Blutbildung. Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 20, Nr. 18. 1909. S.-A.
— 7. Über zweckmäßige Methoden für zytologische und histogenetische Untersuchungen usw. Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk. Bd. 26. 1909.
— 8. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfötalen Leben der Säugetiere. Folia haematol. Bd. 8. 1909.
— 9. Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. I. Die frühesten Entwicklungsstadien der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo, bis zum Anfang der Blutbildung in der Leber. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 73. 1909. S.-A.
— 10. Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. III. Die embryonale Histogenese des Knochenmarks der Säugetiere. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 76. 1910.
— 11. Die Histogenese der Entzündung. VII. intern. Kongreß. Ref.: Folia haematol. Bd. 9. 1910.
Meyer, E., u. Heineke, A.: Über Blutbildung bei schweren Anämien und Leukämien. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 88. 1907.
Meyer, E.: 1. Über die zytodiagnostische Bedeutung der Guajakreaktion. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 35.
— 2. Weitere Untersuchungen über extrauterine Blutbildung. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 22.
Michaelis, L.: 1. Ein Fall von riesenzelliger Degeneration usw. XVIII. Kongreß für innere Medizin. S.-A.
— 2. Über einen der Gruppe der leukämieartigen Erkrankungen zugehörigen Fall. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 45. S.-A.
Minot, Charles S.: Die Entstehung des Angioblastes und die Entwicklung des Blutes. Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Bd. II. B. Herausgeg. von Keibel u. Franklin, Leipzig 1911.
Mollier, S.: 1. Die Blutbildung in der embryonalen Leber des Menschen und der Säugetiere. Archiv f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 74 1909. S.-A.
— 2. Über den Bau der Kapillaren der Milzvenen (Milzsinus). Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 76. 1909. S.-A.
Mosse, M.: Zur Kenntnis der Pseudoleukämie und der Werlhofschen Krankheit. Beiträge zur klinischen Medizin. Festschrift für Senator. 1905. S.-A.
Morawitz u. Rehn: Über einige Wechselbeziehungen der Gewebe in den blutbildenden Organen. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 92. 1907.
Müller, H. F.: Zur Leukämie-Frage. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 48. 1891
Naegeli, O.: 1. Über rotes Knochenmark und Myeloblasten. Deutsche med. Wochenschr. 1900, Nr. 18. S.-A.
— 2. Blut. Aschoffs Pathologische Anatomie. 3. Aufl. Bd. 2. 1913.
— 3. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig, 2. Aufl. 1912.

Obrastzow: Zur Morphologie der Blutbildung im Knochenmark der Säugetiere. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1880 u. Virchows Archiv Bd. 84. 1881.

Ogata, S.: 1. Untersuchungen über die Herkunft der Blutplättchen. Zieglers Beitr. Bd. 52. 1912.

— 2. Megakaryozytenembolie und Knochenmarksembolie in Lungenkapillaren. Zieglers Beitr. Bd. 53. 1913.

Pappenheim, A.: 1. Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des roten Knochenmarks einiger Säugetiere. Virchows Archiv Bd. 157. 1899.

— 2. Über die Stellung der akuten großzellig-lymphozytären Leukämie usw. Folia haematol. Bd. 4. 1907.

— 3. Über lymphoide basophile Vorstufen der Erythroblasten. Folia haematol. Bd. 5. 1908.

— 4. Über die große mononukleäre ungekörnte Zelle unter den Leukozyten. Folia haematol. Bd. 6. 1908.

— 5. Pathologie und Therapie der Leukämien. Prolegomena. Folia haematol. Bd. 7. 1909.

— 6. Fußnote zu Brian. Folia haematol. Bd. 8. 1909.

— 7. Zur vorstehenden Mitteilung Dominicis. Folia haematol. Bd. 8. 1909.

— 8. Bemerkungen über artliche Unterschiede und die gegenseitigen genetischen Beziehungen zwischen den verschiedenen lymphoiden Zellformen des Blutes. Folia haematol. Bd. 9. 1910.

— u. Ferrata: 9. Über die verschiedenen lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Blutes. Folia haematol. Bd. 10. 1910. S.-A.

— 10. Die artliche Bewertung der verschiedenen Leukozytentypen, die verschiedenen hierüber vertretenen Richtungen und Anschauungen und ihre historische Entwicklung. Ergebnisse d. wissensch. Med. Bd. 1, Heft 6. 1910. S.-A.

— 11. Über die Anwendung des kombinierten May-Giemsa-Verfahrens zur Schnittfärbung. Folia haematol. Bd. 11. 1911.

— 12. Grundriß der hämatologischen Diagnostik und praktischen Blutuntersuchung. Leipzig 1911.

— 13. Prolegomena. Folia haematol. (II. Teil: Zentralorgan) Bd. 11. 1911.

— 14. Panchrom. Folia haematol. Bd. 11. 1911.

— 15. Kurze technologische Zusammenstellung der Färbungsvorschriften mit Panchrom. Folia haematol. Bd. 12. 1911.

— 16. Einige Bemerkungen über Metachromasie gelegentlich des vorstehenden Artikels von S. G. Scott. Folia haematol. Bd. 12. 1911.

— 17. Atlas der menschlichen Blutzellen. 1905/12.

— 18. Zytologie der produktiven und exsudativen Entzündung. Prolegomena. Folia haematol. Bd. 13. 1912.

— 19. Blutzellfärbung im klinischen Bluttrockenpräparat und zur histologischen Schnittpräparatfärbung der hämatopoetischen Gewebe nach meinen Methoden. Folia haematol. Bd. 13. 1912.

— 20. Prolegomena. Folia haematol. Bd. 14, S. 199. 1913.

Paremusoff, J.: Zur Kenntnis der Zellen der Milzpulpa. Folia haematol. Bd. 12, 1911.

Pirone, R.: Gli organi ematopoietici durante la digestione. Lo sperimentale 1907, Ref. in Folia haematol. Bd. 7. 1909.

Podwysotzki, W.: Zur Frage über die formativen Reize usw. Zieglers Beitr. Bd. 47. 1910.

Pugliese, A.: Über die physiologische Rolle der Riesenzellen. Fortschritte der Med. Bd. 15. 1897.

Rautmann, H.: Über Blutbildung bei fötaler, allgemeiner Wassersucht. Zieglers Beiträge Bd. 54. 1913. S.-A.

Retzius, G.: Zur Kenntnis der Riesenzellen und der Stützsubstanz des Knochenmarkes. Biologische Untersuchungen. Neue Folge X. 1902.

Ribbert, H.: Über das Myelom. Zentralbl. f. allgem. Pathol. Bd. 15, Nr. 9. 1904.

Rieux, J.: 1. L'hématopoièse d'apres les données actuelles. Folia haematol. Bd. 10. 1910.

— 2. Du grand mononucléaire du sang et de ses variations dans les divers états pathologiques. Folia haematol. Bd. 10. 1910.

Robin, Ch.: 1. Sur l'existence de deux espèces nouveaux d'éléments anatomiques, etc. Compt. rend. et mém. de la Soc. de Biol., Paris 1849; Gaz. méd. Paris 1849. Zit. bei verschiedenen Autoren.

— 2. Note sur les éléments anatomiques appelés myéloplaxes. Journ. Anat. Phys. T. 1. 1864.

— 3. Observations comparatives sur la moëlle des os. Journ. de l'Anat. et de la Physiol. T. X. 1874.

Roman, B.: Zur Kenntnis der myeloischen Chloroleukämie. Zieglers Beiträge Bd. 55. 1913. S.-A.

Saxer, Fr.: Über die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen und die Entstehung der roten und weißen Blutkörperchen. Anat. Hefte Bd. 6. 1896.

Schleip, K.: Zur Diagnose von Knochenmarkstumoren aus dem Blutbefunde. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59. 1906.

Schlesinger, A.: Über Plasmazellen und Lymphozyten. Virchows Archiv Bd. 169. 1902.

Schmidt, M. B.: Über Blutzellenbildung in Leber und Milz unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zieglers Beiträge Bd. 11. 1892.

Schridde, H.: 1. Untersuchungen über die Morphologie der Knochenmarksriesenzellen. Sitzungsber. d. Marburger Gesellsch. z. Beförderung d. ges. Naturwissenschaften, 8. Dez. 1905; ref. Folia haematol. Bd. 3. 1906.

— 2. Die Knochenmarksriesenzellen des Menschen. Anat. Hefte Bd. 33, Heft 99. 1905.

— 3. Die Entstehung der ersten embryonalen Blutzellen des Menschen. Folia haematol. Bd. 4. Suppl. 1907.

— 4. Myeloblasten, Lymphoblasten und lymphoblastische Plasmazellen. Zieglers Beiträge Bd. 41. 1907. S.-A.

— 5. Über die Histogenese der myeloischen Leukämie. Münch. med. Wochenschrift 1908, Nr. 20.

— 6. Über Regeneration des Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen. Zentralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 19, Nr. 21. 1908. S.-A.

— u. Naegeli: 7. Hämatologische Technik. Jena 1910.

— 8. Die Blutplättchen der Säuger und die Thrombozyten der Vögel. Naturforscherversammlung Karlsruhe 1911.

— 9. Die Granula der Lymphozyten und die Chondriosomen der Myeloblasten. Freib. med. Gesellsch., Sitzung v. 27. II. 1912. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 13.

— 10. Die blutbereitenden Organe. Aschoffs Pathologische Anatomie. 3. Aufl. Bd. 2. 1913.

Schridde, H.: 11. Die Darstellung der Lymphozytengranula und der Plastosomen der Myeloblasten im Ausstriche und in Schnitten. Zentralbl. f. allgem. Pathol. 1912, Nr. 22.
Schultze, W.: 1. Ein Beitrag zur Kenntnis der akuten Leukämie. Zieglers Beiträge Bd. 39. 1906. S.-A.
— 2. Zur Differentialdiagnose der Leukämien. Münch. med. Wochenschr. 1909.
— 3. Die Oxydasereaktion an Gewebsschnitten und ihre Bedeutung für die Pathologie. Zieglers Beiträge Bd. 45. 1909. S.-A.
Schur, H. u. Löwy, H.: Über das Verhalten des Knochenmarks in Krankheiten und seine Beziehung zur Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. 1900. S.-A.
Schwarz, E.: Ein Fall von Leukämie mit Riesenzellenembolie und allgemeiner Osteosklerose. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 22. 1901. S.-A.
Selling, Laurence: Benzol als Leukotoxin. Zieglers Beiträge Bd. 51. 1911. S.-A.
Sternberg, C.: 1. Pathologie der Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates usw. Wiesbaden 1905.
— 2. Über die akute myeloische Leukämie. Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 47. S.-A.
— 3. Ein fraglicher Fall von Myeloblasten-Pseudoleukämie. XV. Tagung d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1912. S.-A.
Stöhr-Schultze: Lehrbuch der Histologie. 15. Aufl. 1912.
Swart, G.: Vier Fälle von pathologischer Blutbildung bei Kindern. Virchows Archiv, Bd. 182. 1905.
Tomassi, C.: Contributo allo studio delle cellule giganti del midiollo osseo. Lo Sperimentale 1906, Fasc. IV. Ref. in Folia haematol. Bd. 4, Suppl., S. 344. 1907.
Van der Stricht: 1. Recherches sur la structure et la division des cellules géantes. Verhandl. des X. intern. Kongresses, Berlin 1890.
— 2. Nouvelles recherches sur la genèse des globules rouges et des globules blancs du sang. Arch. de Biol. T. 12. 1892.
Türk, W.: 1. Vorlesungen über klinische Hämatologie. 1. Teil 1904.
— 2. Dasselbe. II. Teil, 1. Hälfte. 1912.
Versé, M.: Über Plasmozytome und myelomartige Wucherungen des Knochenmarks. XV. Tagung d. Deutsch. Pathol. Gesellsch. 1912.
Verson, S.: 1. Sulla struttura dei megakaryociti. Bolletino della Società medico-chirurgica di Pavia, 1906, No. 1. Ref. in Folia haematol. Bd. 4, Supp., S. 344. 1907.
— 2. Über sog. embolische Transporte von Megakaryozytenkernen in die Kapillargefäße der Lunge. Mitteil. der Società medico-chirurgica Pavia, 1906. Ref. in Folia haematol. Bd. 5, S. 448. 1908.
Veszprémi, D.: Beiträge zur Histologie der sog. „akuten Leukämie“. Virchows Archiv Bd. 184. 1906.
Weidenreich, Fr.: 1. Über Blutlymphdrüsen. Die Bedeutung der eosinophilen Leukozyten, über Phagozytose und die Entstehung von Riesenzellen. Anat. Anz. Bd. 20. 1902.
— 2. Die roten Blutkörperchen. Ergebnisse d. Anat. u. Entwicklungsgeschichte. Bd. 14. 1905.
— 3. Über die Entstehung der weißen Blutkörperchen im postfötalen Leben. Intern. Anatomenkongreß, Genf. Verhandl. d. anat. Gesellsch. 1905.
— 4. Beiträge zur Kenntnis der granulierten Leukozyten. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 72. 1908. S.-A.

Weidenreich, Fr.: 5. Zur Morphologie und morphologischen Stellung der ungranulierten Leukozyten — Lymphozyten — des Blutes und der Lymphe. Archiv f. mikrosk. Anat. Bd. 73. 1909. S.-A.
— 6. Die Leukozyten und verwandte Zellformen. Ergebnisse d. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 19. 1909.
— 7. Die Morphologie der Blutzellen und ihre Beziehungen zueinander. Anat. Record, Vol. IV, No. 9, Sept. 1910. Ref. in Folia haematol. Bd. 11, S. 61. 1911.
— 8. Die Leukozyten und verwandte Zellformen. Wiesbaden 1911.
— 9. Über Natur und Bedeutung des „Großen mononukleären Leukozyten" Ehrlichs. Folia haematol. Bd. 11. 1911. (Berl. hämatol. Gesellsch., 5. III. 1911.)
— u. Downey: 10. Über die Bildung der Lymphozyten in Lymphdrüsen und Milz. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 80. 1912. S.-A.
Werner, W.: Über Teilungsvorgänge in den Riesenzellen des Knochenmarks. Virchows Archiv Bd. 106. 1886.
Werzberg, A.: 1. Über Blutplättchen und Thrombozyten, ihre Beziehung zu Erythrozyten und Lymphozyten, nebst einem Anhang über die Erythrogenese. Folia haematol. Bd. 10. 1910.
— 2. Neue experimentelle Beiträge zur Frage der myeloiden Metaplasie. Virchows Archiv Bd. 204. 1911.
Wolownik: Über das Verhalten der Knochenmarkszellen bei verschiedenen Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56. 1905.
Wright, J. H.: 1. Die Entstehung der Blutplättchen. Virchows Archiv Bd. 186. 1906.
— 2. The histogenesis of the blood platelets. Journ. of Morphol. Vol. 21. 1910.
Ziegler, K.: 1. Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden Leukämie. Jena 1906.
— 2. Über die Beziehung zwischen myeloider Umwandlung und myeloider Leukämie und die Bedeutung der großen mononukleären ungranulierten Zellen. Folia haematol. Bd. 6. 1908.
— 3. Über Morphologie der Blutbereitung bei perniziöser Anämie. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 99. 1910.
— 4. Die Hodgkinsche Krankheit. Jena 1911.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I.

Blut vom Fall I (20. XII. 1910). Myelogonienleukämie. **Färbung** mit meiner Polychromlösung. Zeiss, Immers. $^1/_{12}$, Ok. 3.

PMB = primärer Megaloblast, *MB* = kleine Myeloblasten, *Eb* = karyorhektische Erytroblasten; die übrigen Zellen sind durchwegs kleine Myelogonien.

Tafel II.

Myelogonien in verschiedenen Entwicklungsstadien bis zum Megakaryozyt. Färbung und Vergrößerung wie in der Taf. I.

Nr. 1—4, 6, 12, 13, 20, 34, 35, 37—39, 41 vom Fall I; Nr. 7—9, 14—18, 23 vom Fall II; Nr. 11, 33 vom Fall III; Nr. 5, 10, 19, 21, 24—27, 36, 40, 42 vom Fall IV; Nr. 22, 28—32 vom Fall VI; Nr. 43—49: Riesenzellen im Drüsensaft eines Falles von Granulom.

1. Große typische Myelogonie mit zwei großen Nukleolen und stark basophilem Protoplasma.

1a. Große typische Myelogonie mit breitem, stark basophilen Protoplasma und mit 5 Nukleolen.

2. Große Myelogonie mit vakuolisiertem, undeutlich konturiertem Protoplasma und mit vier Nukleolen.

3. Große Myelogonie mit Granulation im Protoplasma, helle Lücken an der Kernperipherie, 4 Nukleolen.

4. Große Myelogonie mit nur teilweise erhaltenem Protoplasma, Rand aufgefasert, Kern wie abgeschnitten mit 6 Nukleolen und hellen Lücken an der Peripherie.

5. Große Myelogonie mit großem, leicht verdichteten Kern, Protoplasma teilweise azidophil, Körnung sehr fein, 2 Nukleolen.

6. Mittelgroße Myelogonie mit stark basophilem Protoplasma, 3 Nukleolen.

7. Große Myelogonie mit schwach basophilem, nicht deutlich konturierten Protoplasma, Granula zum Teil in Stäbchenform, Kernstruktur verwischt, 4 Nukleolen.

8. Große Myelogonie mit blassem Kern, reichlichem, teilweise azidophilen Protoplasma, mit feiner Körnung, 2 Nukleolen.

9. Große Myelogonie mit schwach basophilem Protoplasma, mit feiner, teilweise stäbchenförmiger Körnung, 4 Nukleolen.

10. Große Myelogonie mit blassem, undeutlich strukturierten vakuolisierten Kern mit neutrophilem, in Fortsätze ausgezogenen Protoplasma, das eine feine Granulation ausweist (abortive Blutplättchenbildung).

11. Blaßkernige, degenerierte Myelogonie mit deutlichem, teilweise azidophilen Protoplasma.

12. Tiefgebuchtete, bilobäre Myelogonie (beginnende direkte Kernteilung), Nukleolen undeutlich.

13. Myelogonie mit trilobärem Kern, 3 Nukleolen.

14. Große, buchtkernige Myelogonie mit zum Teil stäbchenförmiger Granulation. Ein sehr großer gewundener und ein kleiner runder Nukleolus. Protoplasma undeutlich konturiert.
15. Dasselbe mit spärlichen Protoplasmaspuren.
16. Große Myelogonie mit gewundener Kernform, Protoplasma undeutlich konturiert, Granulation z. T. fein (Übergang zum Megakaryozyt).
17. Dasselbe in kleinerer Form, Protoplasma deutlich konturiert.
18. Große Myelogonie mit pluripolar gebuchtetem Kern, 6 Nukleolen.
19. Große Myelogonie mit stark gewundenem Kernstab, Struktur undeutlich, Protoplasma in Spuren (Übergang zum Megakaryozyt). Vgl. Nr. 48.
20. Große Myelogonie mit pluripolar und teilweise tief gebuchtetem, schön strukturierten Kern und gut ausgebildetem Protoplasma.

21—27. Verschiedene Stadien der Kernverdichtung der Myelogonie; sämtliche Zellen fast ohne Protoplasma; 24: mit sehr reichlichem Protoplasma, 25: mit einer Blutplättchengruppe daneben, 27: Chromatinklumpen mit Protoplasmaspuren und spärlicher feiner Körnung (pyknotische Megakaryozytenkerne).

28—33. Nackte Myelogonienkerne mit zum Teil deutlicher Struktur und sehr großen, deutlichen Nukleolen; 31: verdichtet, 33: gequetscht.

34—40. Große und kleine Myelogonien im Stadium der Karyokinese; 36 und 40 mit Granulation im Protoplasma.

41. Zweikernige große Myelogonie (Polykaryozyt) mit reichlichem, basophilen Protoplasma mit grober Granulation. In den Kernen zahlreiche Nukleolen, an der Kernperipherie helle Lücken.
42. Dreikernige große Myelogonie (Polykaryozyt), Protoplasma nur internukleär mit Granulation. Kernstruktur etwas verwischt.

43—49. Granulomriesenzellen. 43: in typischer Myelogonienform; 44 bis 47: Riesenzellen mit fast azidophilem, reichlichen Protoplasma, 44 und 49: mit sehr großem Nukleolen, 47: mit phagozytiertem Leukozyt und Granula, 48: gebogener Kernstab mit 4 Nukleolen, im Protoplasma reichliche Körnung, 49: mit 2 aufeinanderliegenden Kernen.

Tafel III.

Blut vom Fall IV. (27. IX. 1912.) Subakute Myeloblastenleukämie mit Myelogoniose. Färbung und Vergrößerung wie oben.

M^0 = typische große Myelogonie ohne Granula, M = kleine Myelogonie mit Granula, M^1 = mit stark verdichtetem Kern, M^2 = mit gebuchtetem Kern, M^3 = mit Granula enthaltenden Protoplasmaspuren neben dem Kern. Die übrigen Zellen sind Myeloblasten, und zwar: Mb = Myeloblasten mit durchwegs granuliertem Protoplasma, Mb^1 = Mitose, Mb^2 = bucht-, zwei- und vierkernig.

Tafel IV.

Blut vom Fall IV, 20 Tage später. Dieselbe Färbung und Vergrößerung.

M^1 = nacktkernige pyknotische Myelogonie, Eb = Normoblast, Mb^1 = Myeloblast in Mitose, Mb^2 = dreikerniger Myeloblast, Mz = Myelozyt mit unreifer, neutrophiler Körnung, My = Metamyelozyt. Die übrigen einkernigen Zellen sind Myeloblasten mit azurophiler Protoplasmakörnung.

Tafel V.

Schnitt vom Femurknochenmark vom Fall III. Färbung: Methylgrünpyronin. Zeiß Ob. A, Ok. 3.

Myelogoniennester und kleinere Myelogoniengruppen. Rechts ein Megakaryozyt. Fettareolen zum Teil erhalten.

Tafel VI.

Dasselbe bei starker Vergrößerung, Zeiß Immers. $^1/_{12}$, Ok. 3.

Linker Rand von oben nach unten: M^1 = Gruppe von verklebten Myelogonien mit sehr dunklen Kernen, Mb^1 = Übergangsformen zu Myeloblasten, Mb = Myeloblasten, m = kleine Myelogonie (?), M^1 = zwei Myelogoniengruppen mit helleren Kernen, Mz = Myelozyten.

Unterer Rand von links nach rechts: M = verklebte große Myelogonien, Mb^1 = Übergang zum Myeloblast, Mb = Myeloblasten, Mz = Myelozyten.

Rechter Rand von unten nach oben: M^2 = Myelogonie mit sehr dunklen Kernen, m = kleine Myelogonie, MK = Megakaryozyt mit sich abschnürendem granuliertem Protoplasma, M^0 = Myelogoniengruppe, M^1 = vier Myelogonien.

Oberer Rand von rechts nach links: Mb^1 = Übergang zum Myeloblast, Mz = Myelozyten, M^0 = typische Myelogonien, M^1 = 3 Myelogonien.

Tafel VII.

Dasselbe. Färbung mit Polychrom. Zeiß Immers. $^1/_{12}$, Ok. 3.

Rechter Rand von oben nach unten: m = Gruppe von kleinen Myelogonien, M = große Myelogonie, Mz = Myelozyten, Eb = Erythroblasten, M^1 = Myelogoniensynzytium.

Unterer Rand von rechts nach links: Mz = Myelozyt, Mb = Myeloblasten, Mz = Myelozyten, Mz^1 = Promyelozyt, M = Myelogonie.

Linker Rand von unten nach oben: M^1 = Myelogonie, Eb = Erythroblast, M^1 = Myelogoniengruppe, M = stark dunkelkernige Myelogonie, Mz = Myelozyten, Eb = Erythroblasten.

Oberer Rand von links nach rechts: Mb^1 = Übergangsformen zu Myeloblasten, M^0 = drei typische Myelogonien, MK = Megakaryozyt ohne deutliche Granula.

Tafel VIII.

Dasselbe. Triazidfärbung. Zeiß Immers. $^1/_{12}$, Ok. 3.

Myelogonien und Erythroblasten im Kapillarlumen.

Oberer Rand von links nach rechts: Eb^1 = Megaloblast, M = Myelogonie, Eb = Erythroblasten, Mz = Myelozyten, M = Myelogonie.

Rechter Rand von oben nach unten: M = Myelogonie, Eb = Erythroblasten, Mz = Myelozyten, M = Myelogonie, Eb = Erythroblasten, M = Myelogonie, Mb = Myeloblast.

Unterer Rand von rechts nach links: M = Myelogoniengruppe, MK = Übergang zum Megakaryozyt.

Linker Rand von unten nach oben: M = Myelogonien, Mb = Myeloblast, M = Myelogonie.

Tafel IX.

Lymphdrüsenschnitt vom Fall II. Fig. A: Färbung mit Giemsalösung, Fig. B, C, D: mit Methylgrünpyronin. Zeiß Immers. $^1/_{12}$, Ok. 3.

Fig. A: M = Myelogoniennest, M^1 = einzelne Myelogonien, Eb = Erythroblast, x = abgeschnürte Protoplasmateile von Myelogonien. Die übrigen Zellen sind Myeloblasten.

Fig. B: M = drei Myelogoniennester, Mb = Myeloblasten.

Fig. C: Polykaryozyt mit 12 Kernen.

Fig. D: Polykaryozyt, oben ein Myeloblast.

Tafel X.

Lymphdrüsenschnitt (neben dem Coecum) vom Fall V. Fig. A, B, C: Färbung mit Polychrom, Fig. D: mit Methylgrünpyronin. Zeiß Immers. $^1/_{12}$, Ok.. 3.

Fig. A: Myelogonienwucherung; in der Mitte schräg verlaufender Trabekelzug. *F* = wuchernde (?) Fibroblasten, M^0 = spindelförmige Myelogonien, *M* = typische Myelogonien.

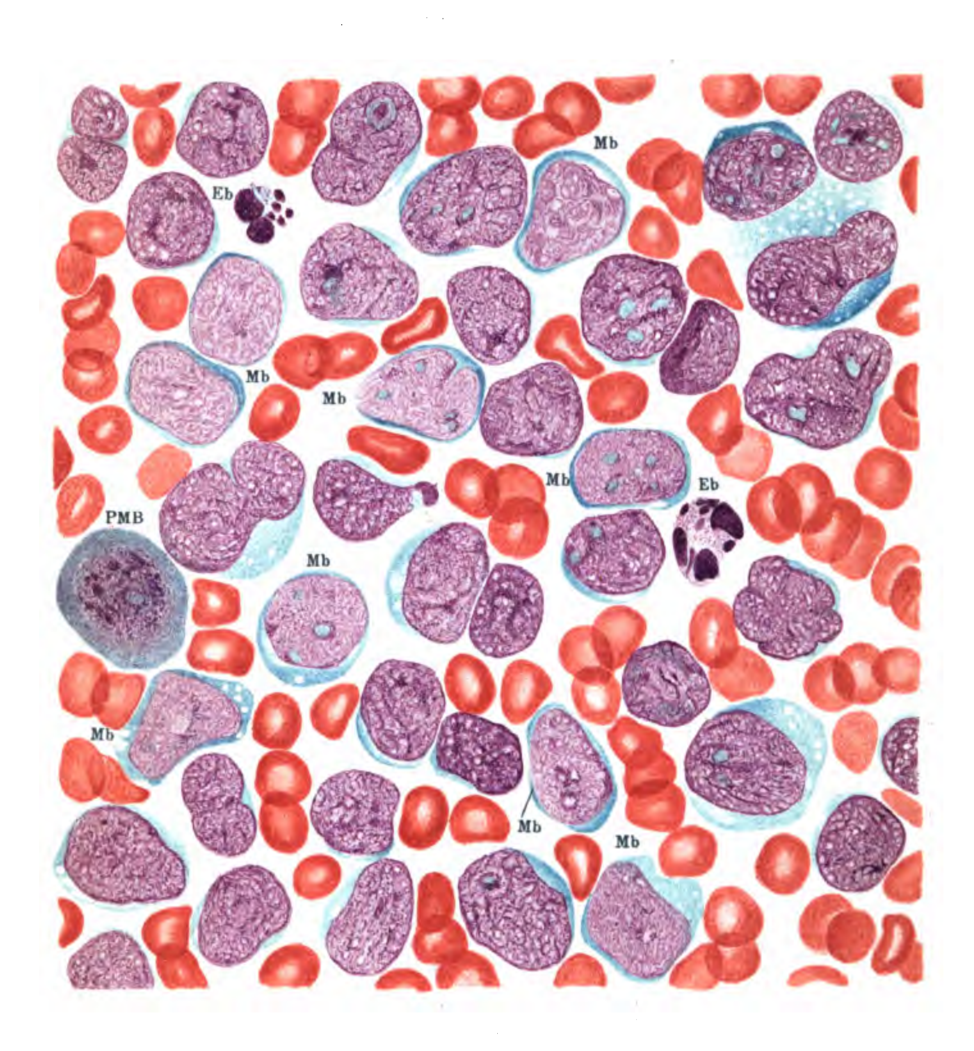
Fig. B: Myelogonien in situ, in der Mitte ein vierkerniger Polykaryozyt.

Fig. C: Entwicklungsstadien der Myelogonie. Polykaryozyten durch Amitose entstanden; Protoplasma durchwegs stark basophil.

1 und 2 = Myelogonien, schmal- und breitleibig, 3 = Kern exzentrisch und gebuchtet, 4 = zwei aufeinanderliegende Kerne, 5 = dreikerniger, 6 = vierkerniger Polykaryozyt, 7 = große Myelogonie mit Granulation.

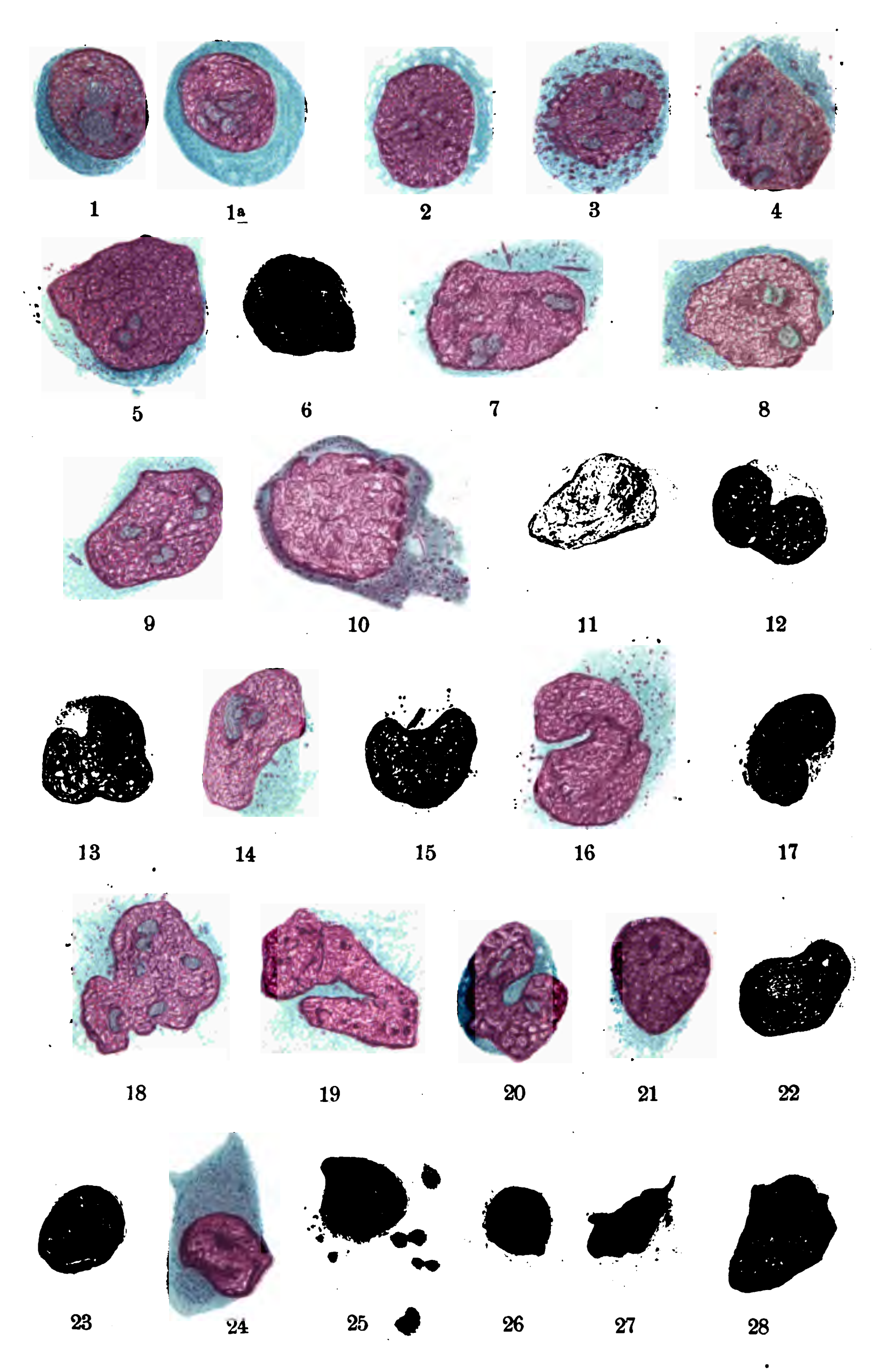
Fig. D: 1 = Myelogonie, 2 = zweikernige Myelogonie, 3 = beginnende Konfluenz der Myelogonien, 4 = Polykaryozyt mit 5 Kernen.

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.



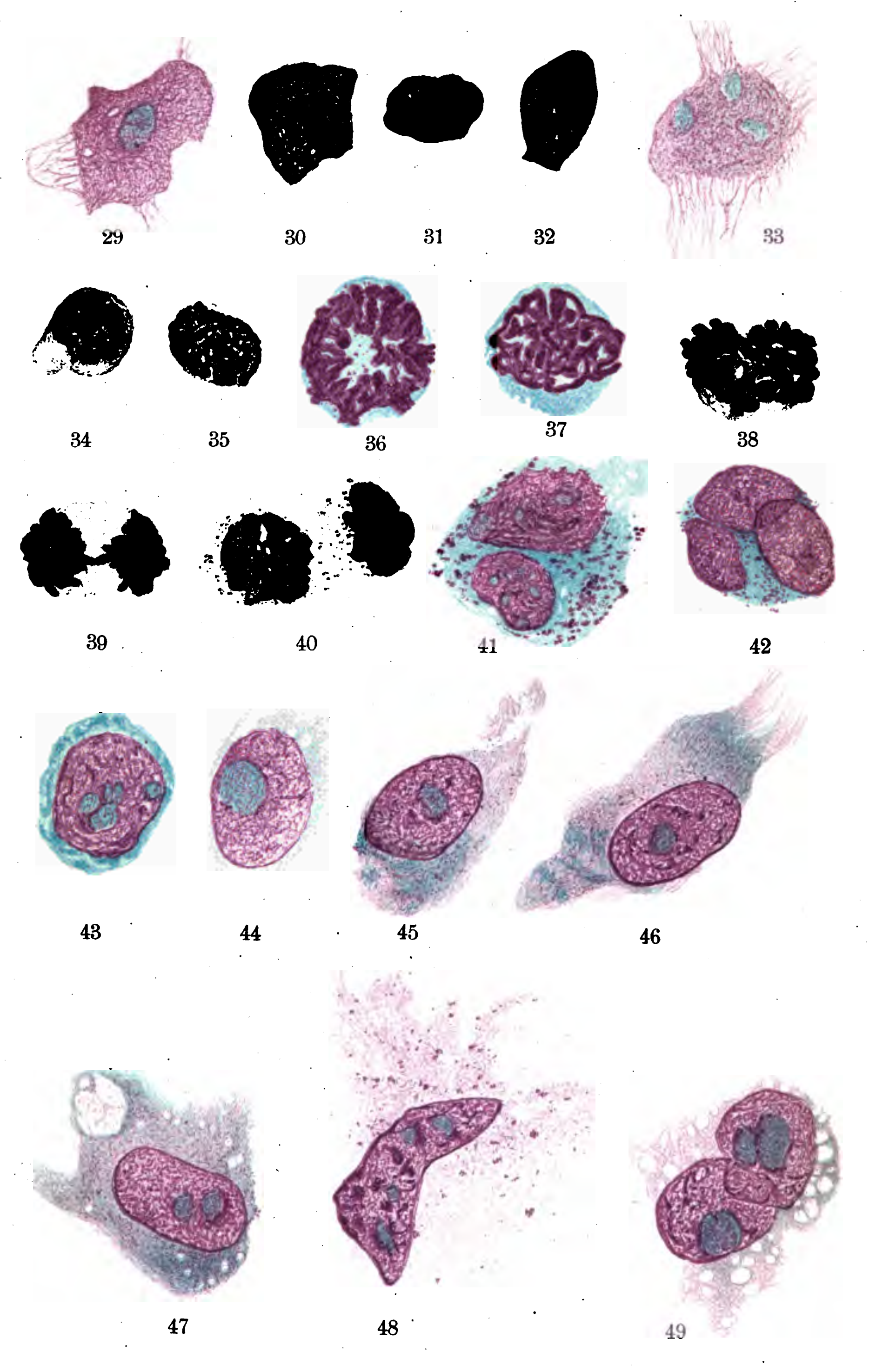
Kowalczewski pinx. 1913.





Kowalczewski pinx. 1913.

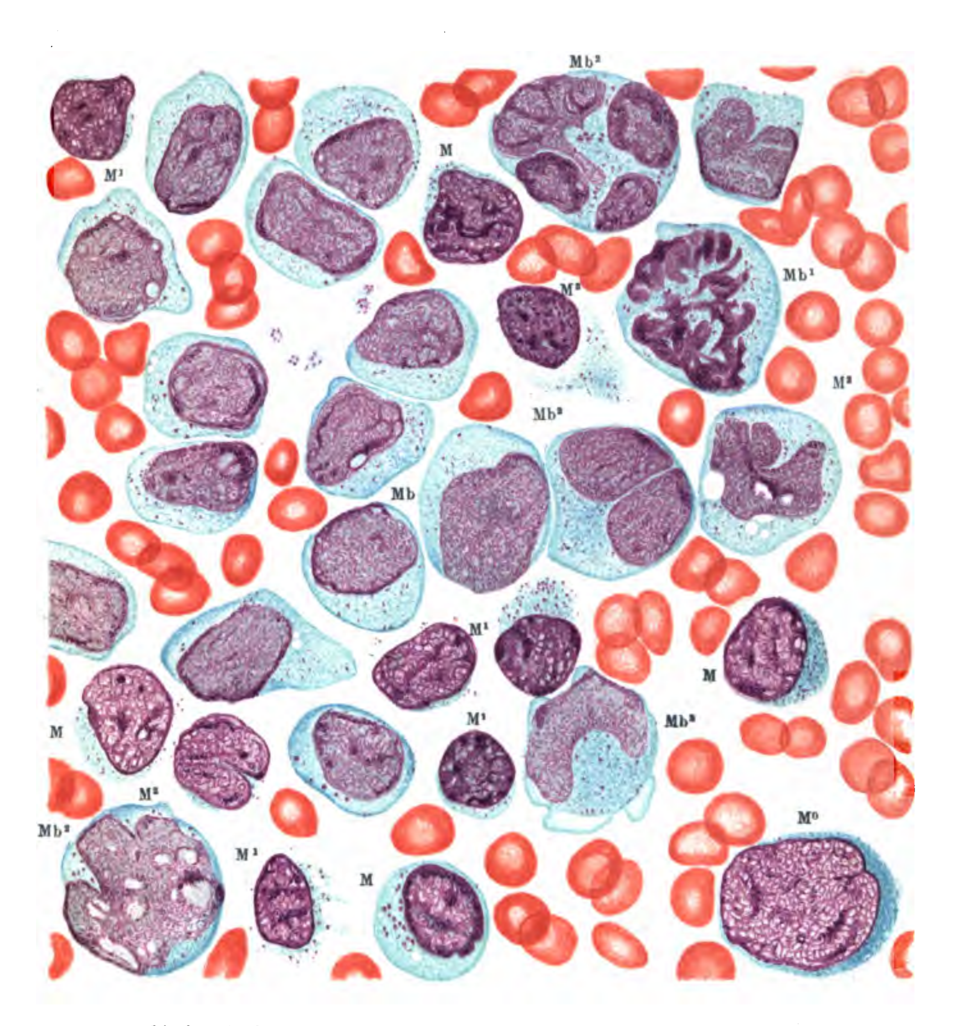
Verlag von Julius Springer in Berlin.



Kowalczewski pinx. 1913.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

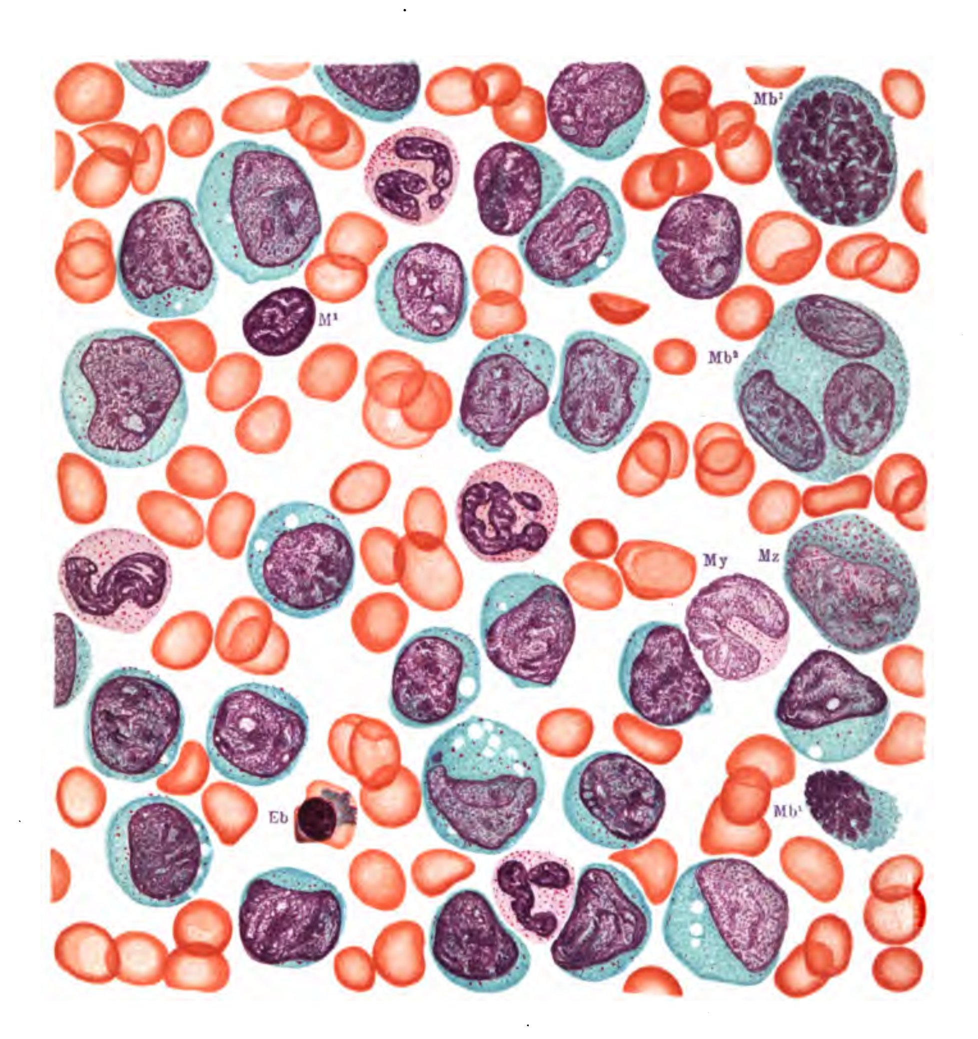




Kowalczewski pinx. 1913.

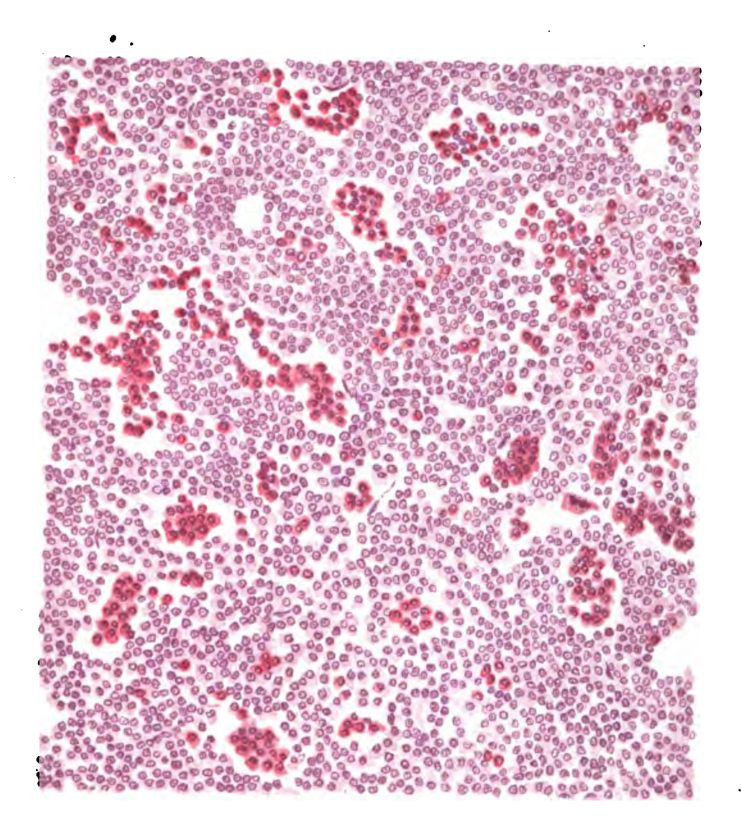
 Verlag von Julius Springer in Berlin.





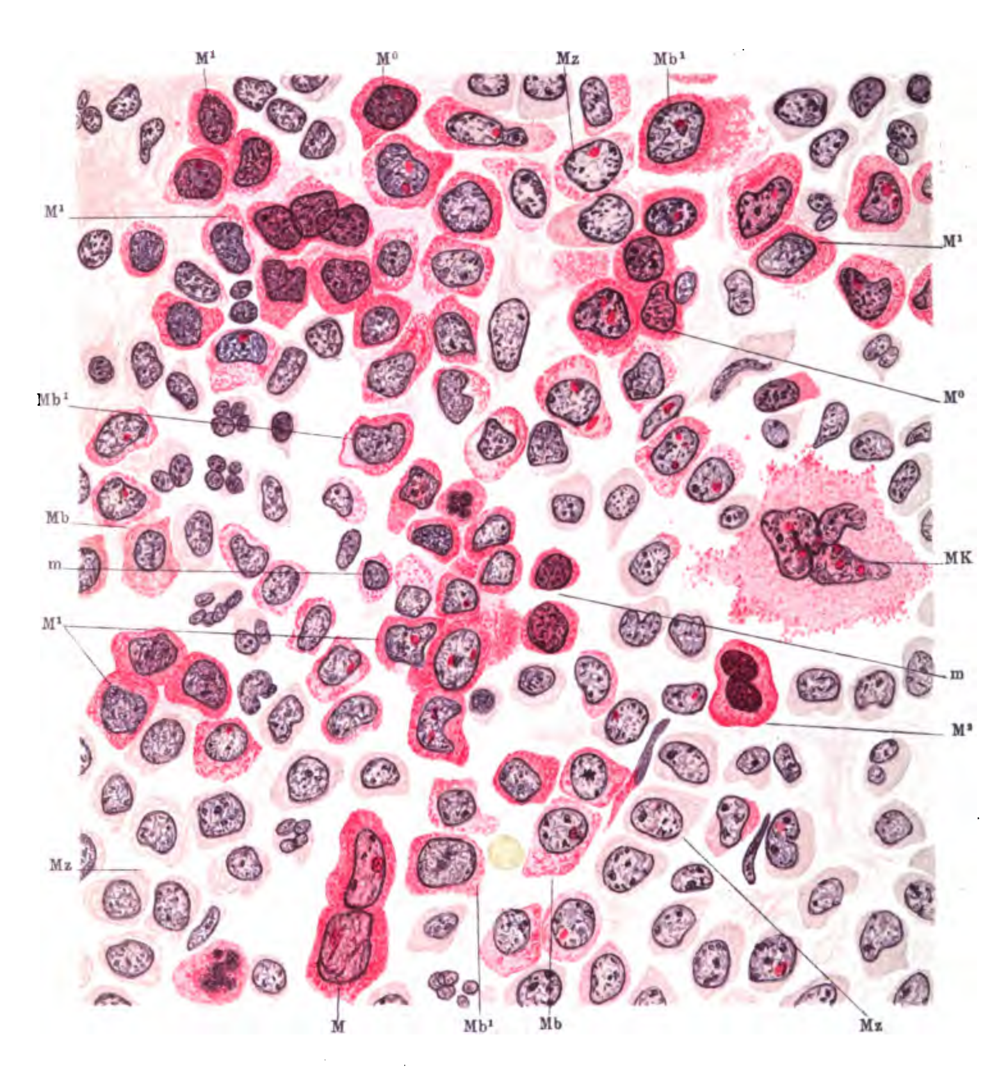
Kowalczewski pinx. 1918.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

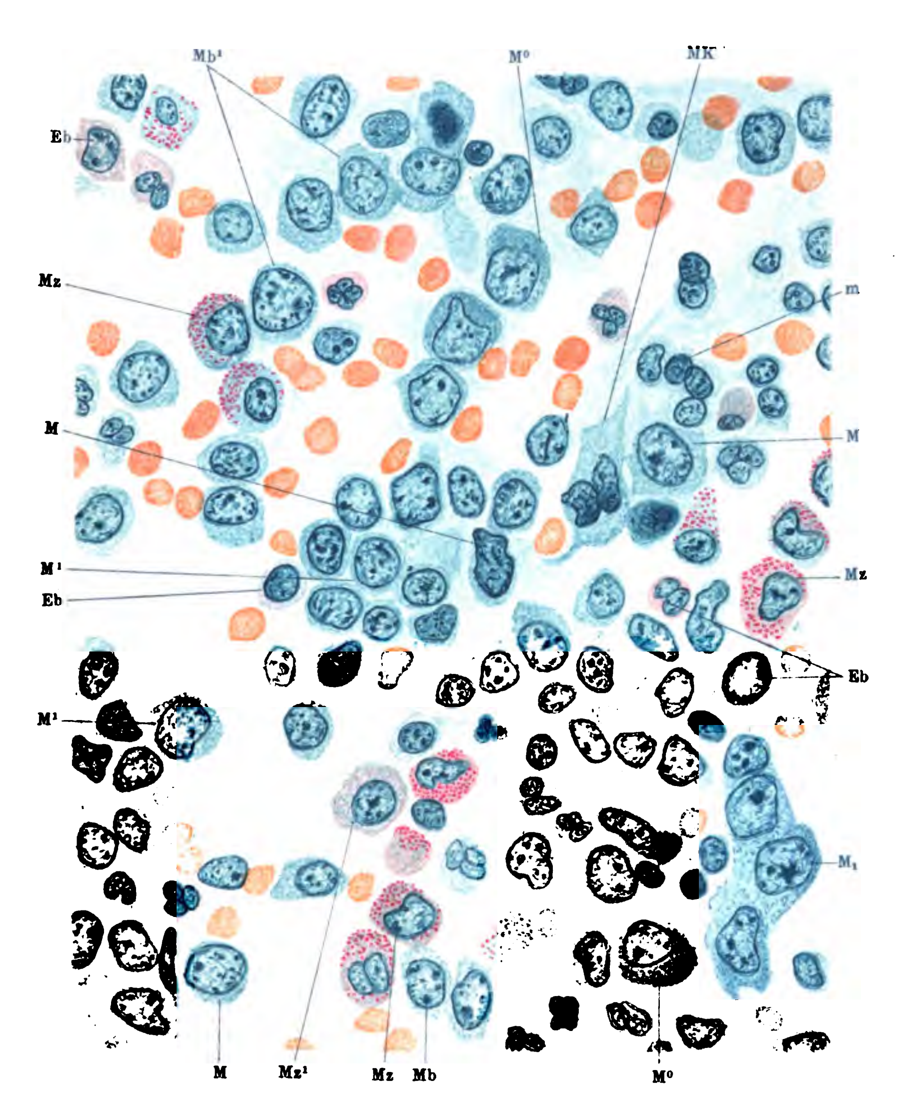


Kowalczewski pinx. 1913.



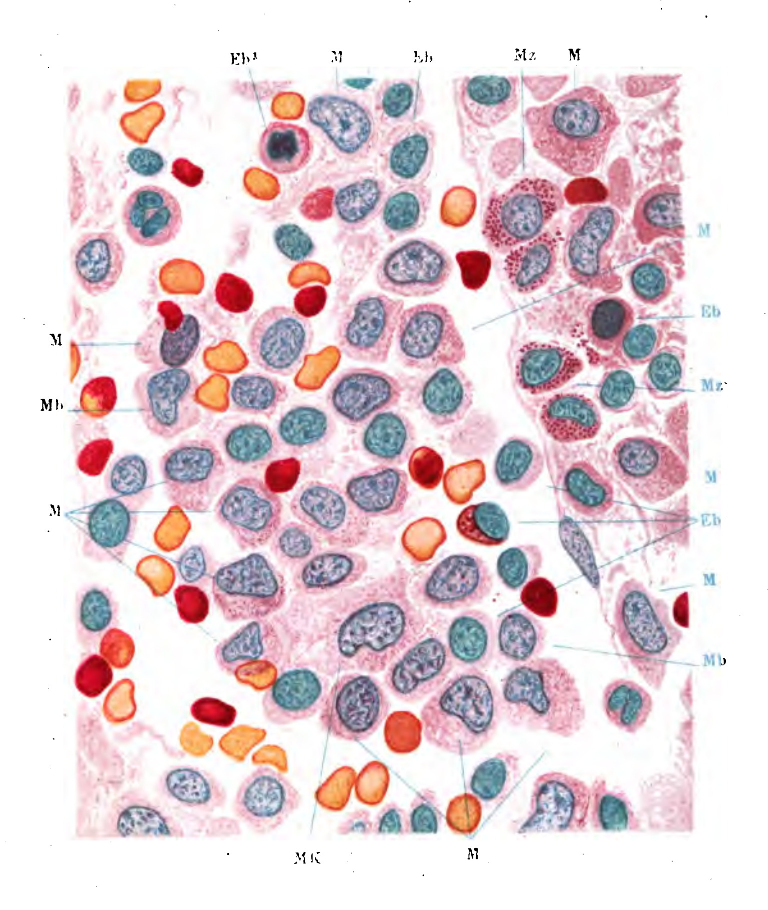


Kowalczewski pinx. 1913.

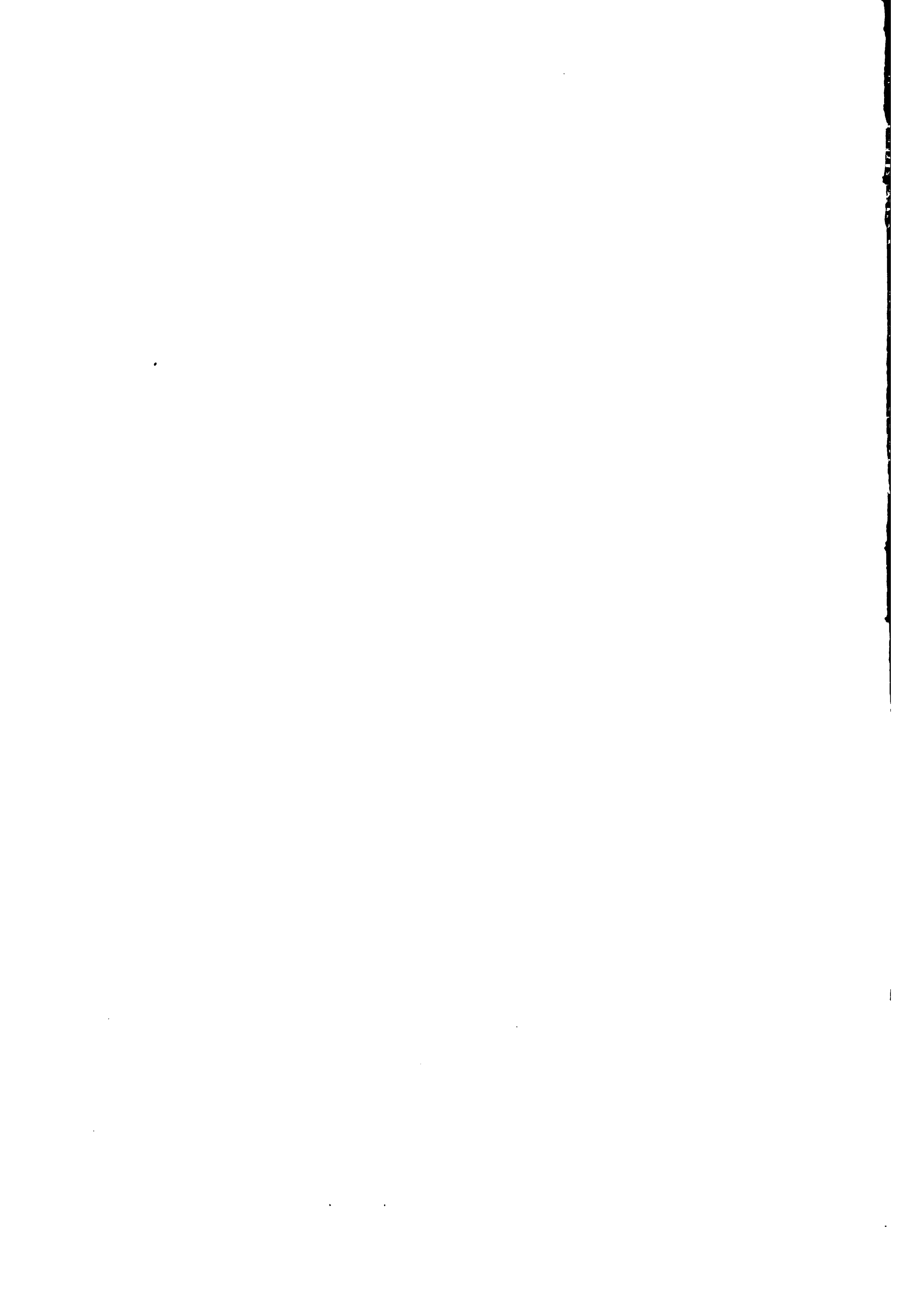


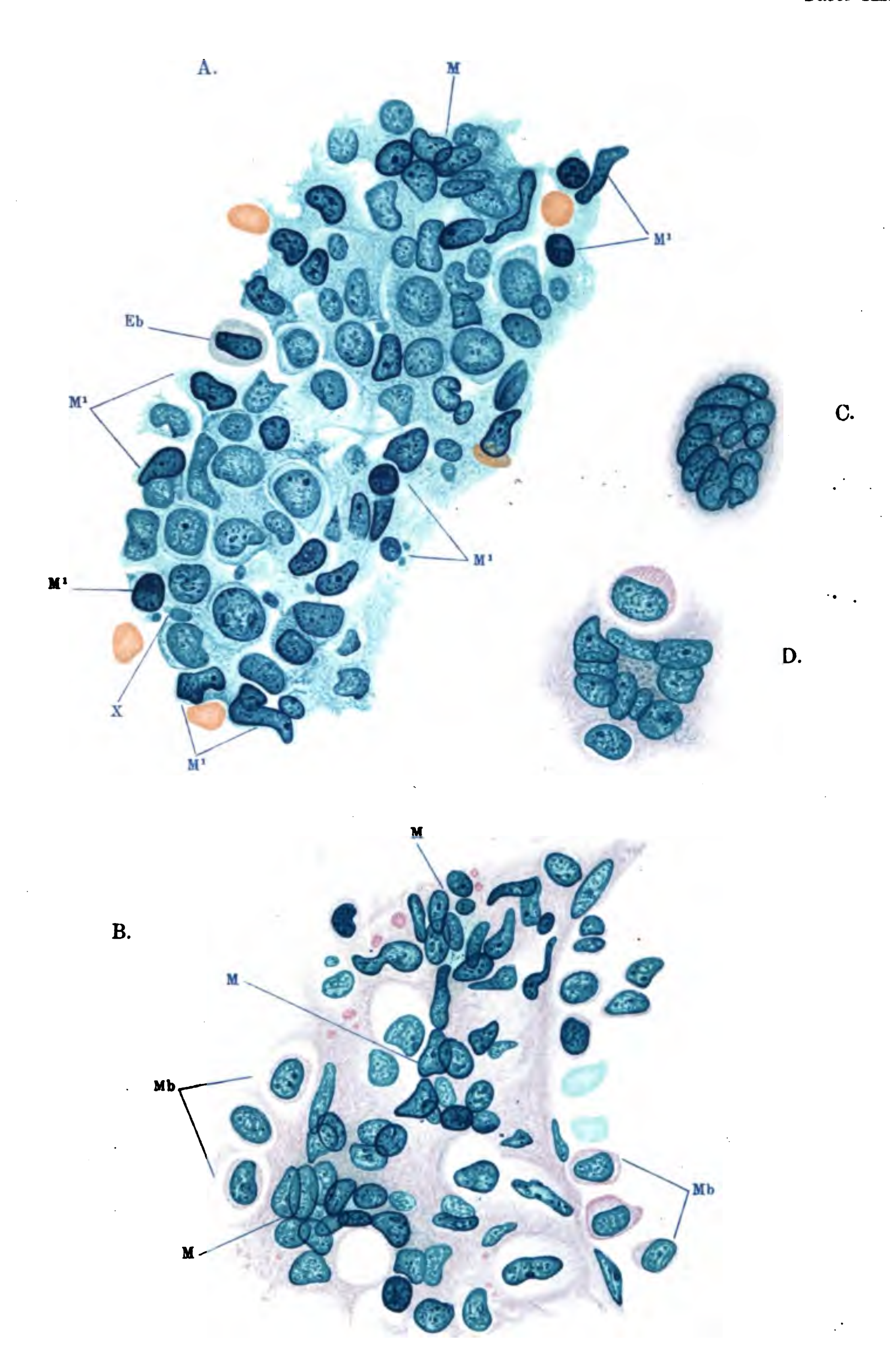
Kowalczewski pinx. 1918.





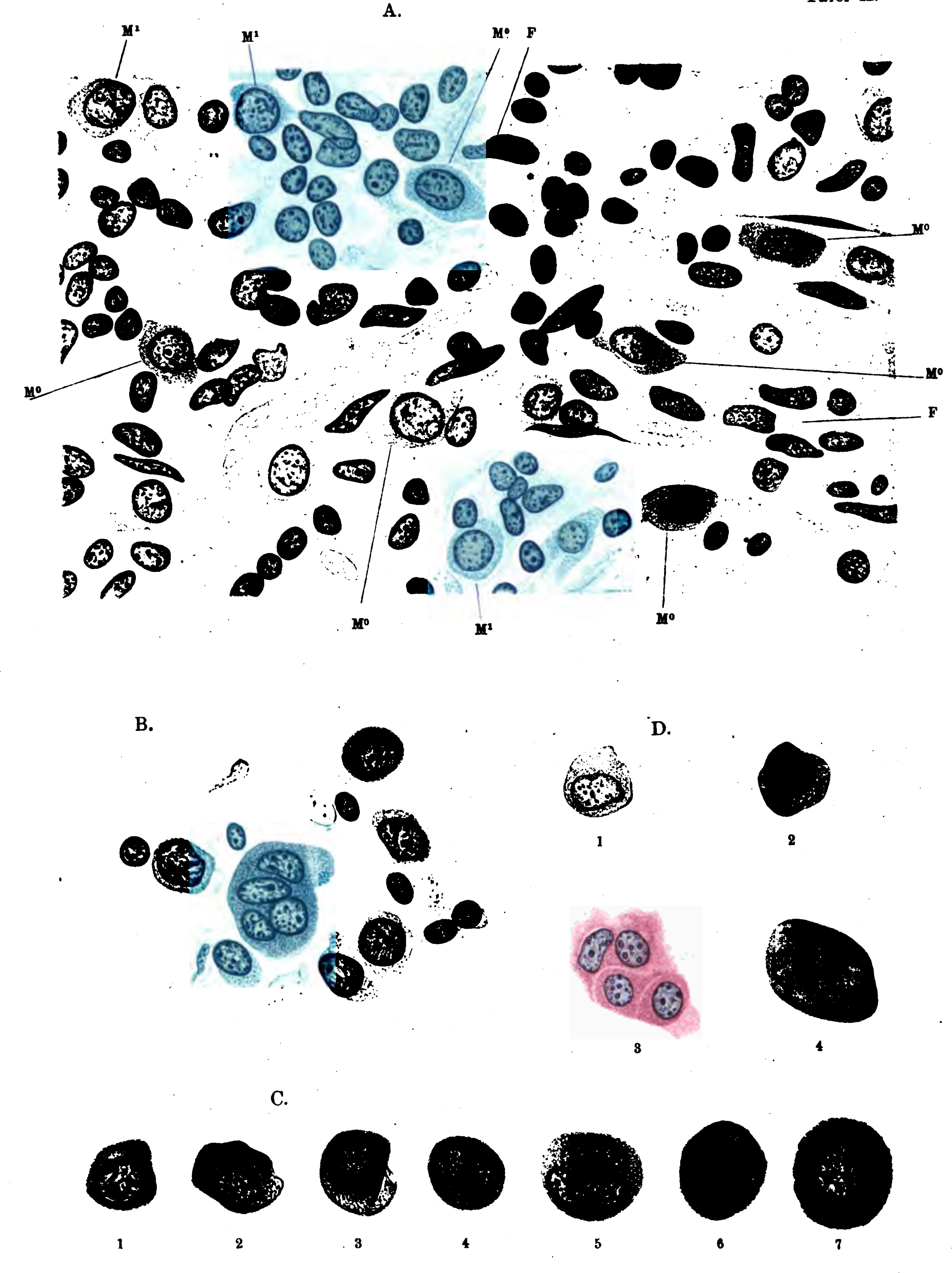
Kowalczewski pinx, 1913.





Kowalczewski pinx. 1913.

Verlag von Julius Springer in Berlin

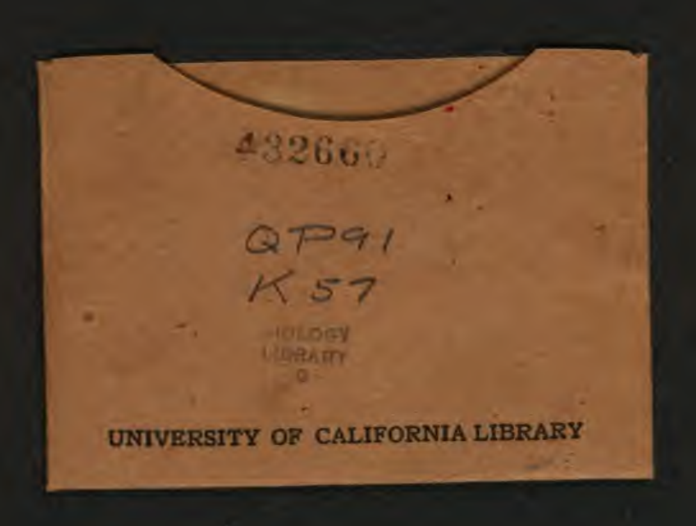


Kowalczewski pinx. 1913.

Verlag von Julius Springer in Berlin.






432660
QP91
K57
UNIVERSITY OF CALIFORNIA LIBRARY

